Virus-Meningo-Encephalitiden im Krankengut der Universitäts-Nervenklinik Bonn im Zeitraum von 1962 - 1972

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt von
Klaus Selzner
aus
Bitburg

Bonn 1976

Virus-Meningo-Encephalitiden im Krankengut der Universitäts-Nervenklinik Bonn im Zeitraum von 1962 - 1972

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt von
Klaus Selzner
aus
Bitburg

Bonn 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Vliegen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gullotta

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.1976

Aus der Nervenklinik der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
(Komm. Direktor Prof. Dr. med. H. Penin)

Druck: Print In Trier Schönbornstr. 11

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523713_0026

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Das Virus
- I. Vermehrung des Virus
- II. Pathogenese von Virusinfektionen
- III. Virusinterferenz

C. Pathogenese von Virusinfektionen des Zentralnervensystems

D. Zunahme der entzündlichen Hirnerkrankungen

E. Einteilung der Virusmeningitiden

F. Die primären Virusmeningo-Encephalitiden
- I. Coxsackiemeningitis
- II. ECHO-Meningitis
- III. Arbo-Virus-Encephalitis
- IV. Lymphocytäre Choriomeningitis
- V. Herpes simplex Encephalitis

G. Die sekundären Virusmeningo-Encephalitiden
- I. Masern-Meningo-Encephalitis
- II. Mumps-Meningo-Encephalitis
- III. Meningo-Encephalitis bei Röteln
- IV. Varizellen-Meningo-Encephalitis
- V. Seltene para- und postinfektiöse Meningo-Encephalitiden

H. Meningo-Encephalitiden im Gefolge von Schutzimpfungen
- I. Encephalitis und Encephalopathie nach Pockenschutzimpfung
- II. Seltene zentralnervöse Komplikationen nach Schutzimpfungen

I. Therapie der Virusmeningitiden

J. Abakterielle Meningo-Encephalitiden im Krankengut der Universitätsnervenklinik Bonn

K. Vermutlich virusbedingte (primäre) Meningitiden bzw. Meningo-Encephalitiden

I. Jahreszeitliche Verteilung

II. Alter der Patienten

III. Geschlechtsverteilung

IV. Behandlungsdauer

V. Klinische Symptomatologie

VI. Veränderungen im Liquor cerebrospinalis

VII. Elektroencephalographische Untersuchungen

VIII. Therapie

IX. Behandlungserfolg

L. Para- und postinfektiöse Meningo-Encephalitiden

M. Meningo-Encephalitiden nach Schutzimpfungen

N. Herpes simplex Encephalitis

O. Zoster Meningitis

P. Mumps-Meningo-Encephalitis

Q. Lymphocytäre Choriomeningitis

R. Zusammenfassung

S. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Erste eingehende Beschreibungen der abakteriellen Meningitis stammen aus dem Jahr 1925. WALLGREN hatte 6 Fälle einer Meningitis beobachtet, die er Meningitis aseptica acuta nannte.

Diese Erkrankung war durch folgende 4 Charakteristica gekennzeichnet:

1. Akuter Krankheitsbeginn mit meningealer Symptomatik.
2. Liquorpleocytose, wobei es sich in erster Linie um mononukleäre Zellen handelte.
3. Steriler Liquor, sowohl bei Direktuntersuchung als auch bei Züchtung auf geeigneten Nährböden.
4. Relativ kurze Krankheitsdauer und gutartiger Verlauf.

Da es heute gelingt, Viren auf entsprechenden Nährböden zu züchten, trifft Punkt 3 der oben gegebenen Definition nicht mehr zu. Die anderen 3 Aussagen jedoch besitzen auch heute noch Gültigkeit.

Andere Bezeichnungen dieser Meningitiden waren "seröse Meningitis" ein Begriff, der bereits 1897 von H. QUINCKE geprägt worden war.
"Benigne lymphocytäre Meningitis" (ROCHE 1936)
"Idiopathische gutartige mononukleäre Meningitis" (FANCONI 1939)

Am angemessensten erscheint jedoch der ebenfalls von FANCONI eingeführte Sammelbegriff "abakterielle Meningitis".

Hiermit werden die Bakterien als Krankheitserreger ausgeschlossen, es bleiben jedoch noch eine Vielzahl möglicher Erreger übrig, von denen die Viren als wichtigste und größte Gruppe zu nennen sind.

B. DAS VIRUS

PASTEUR war es, der als Erster den Ausdruck Virus gebrauchte, um für Infektionskrankheiten wie Milzbrand und Tuberkulose den verantwortlichen Erreger zu bezeichnen.

Seit seiner Einführung wurde der Begriff Virus dem jeweiligen Wissensstand entsprechend unterschiedlich definiert und interpretiert.

Kriterien waren zunächst die Invisibilität, die Ultrafiltrierbarkeit, die ausschließliche Vermehrungsfähigkeit in der lebenden Zelle.

Heute versteht man unter einem Virus Komplexe aus Makromolekülen, die bestimmte Bedingungen erfüllen müssen:

1. Prinzipiell gleichartige Struktur

   Viren bestehen aus einem Kern (Core), der nur einen Typ einer Nukleinsäure (DNS oder RNS) enthält und von einer spezifischen Proteinhülle (coat), dem Kapsid umschlossen ist. Die Nukleinsäure stellt das verantwortliche infektiöse Agens dar.

2. Gesetzmäßiger Replikationszyklus

   Der Syntheseapparat der Wirtszelle wird zur Bildung von Nachkommenviren benutzt. Viren vermehren sich im Gegensatz zu anderen Mikroorganismen nicht durch Zweiteilung.

3. Absoluter Zellparasitismus

   Viren sind an sich inerte Partikel. Nur wenn sie sich innerhalb lebender Zellen befinden machen sie hiervon eine Ausnahme. Hinsichtlich des Rohmaterials für den Synthesemechanismus sind sie vollständig von der Wirtszelle abhängig.

Größenbestimmung von Viren

Seit 1939 die Elektronenmikroskopie in die Virusforschung eingeführt wurde, ist die elektronenoptische Messung zur Größenbestimmung von Viren, obwohl auch mit einigen Fehlermöglichkeiten behaftet, die Methode der Wahl.

In ihrer Größe nehmen die Viren eine Mittelstellung zwischen den Bakterien und den unbelebten Makromolekülen ein. Während bei den Bakterien eine durchschnittliche Größe von 1.ooo nm bestimmt worden ist, schwanken die Dimensionen der Viren zwischen 1o und 3oo nm. Da die Auflösungsgrenze des Lichtmikroskopes bei 2oo nm und bei Verwendung von UV-Licht und Quarzoptik keinesfalls unter 1oo nm liegt, können zwar die größeren Viren als diskrete Punkte dargestellt werden, jedoch bleiben alle morphologischen Strukturen bei der lichtoptischen Untersuchung verborgen. Erst die Entwicklung der Elektronenmikroskopie, die ein Auflösungsvermögen von weniger als 1 nm zuläßt, führt zur Darstellung von Feinstrukturen.

I. Die Vermehrung des Virus

Phasen der Virusreplikation

Bevor die Virusnukleinsäure im Zellinnern wirksam werden kann, muß die Adsorption des Virus an zugeordneten Stellen der zytoplasmatischen Membran erfolgen.

Die Haftung des Virus an der Zellmembran erfolgt bei einer Reihe von Viren über zueinander passende Rezeptoren der Viren und der Zellen, auch elektrostatische und zwischenmolekulare Kräfte sind an der Adsorption maßgeblich beteiligt.

Anschließend an die Adsorption erfolgt die Penetration des Virus ins Zellinnere.

Es handelt sich hierbei um einen aktiven aber unspezifischen phagozytären Prozeß (Pinozytose).

Das Virus befindet sich nun in einem zytoplasmatischen Vesikel, dessen Wände erst noch zerfallen müssen ehe von einem eigentlichen Eindringen in das Zellinnere gesprochen werden kann. Der Zerfall der Vesikelumgrenzung ist häufig mit einem Aufreißen der äußeren Virushülle als Begleitprozeß verknüpft. Dadurch erfolgt die Freisetzung der Virusnukleinsäure und die virusinfizierte Zelle stellt nun eine neue Einheit, den Virus-Zellkomplex dar.

Nach Abschluß der Penetration erfolgt im Replikationszyklus eine Periode, die als Eklipse bezeichnet wird. Die Zeitdauer der Eklipse

ist sehr unterschiedlich und kann Minuten aber auch Stunden betragen. In der frühen Phase der Eklipse kommt es zur Bildung der sogenannten Frühproteine, welche essentiell für die Replikation der Virusnukleinsäure sind, im neugebildeten Virus aber nicht selbst erscheinen. Die viralen Strukturproteine werden erst nach Beginn der Nukleinsäuresynthese aufgebaut. Die Produktion von Nukleinsäuren und Strukturproteinen ist durch eine streng bestimmte Reihenfolge von Prozessen gekennzeichnet, die für die verschiedenen Virusgruppen charakteristisch sind. Als Ergebnis resultiert die Anhäufung von viraler Nukleinsäure und Proteinkomponenten mit bestimmter intrazellulärer Lokalisation.

Die endgültige Reifung des Virus, die Maturation, d.h. der Zusammenbau aus den Grundkomponenten Nukleinsäure und Virusprotein erfolgt im Zytoplasma der Wirtszelle nach einer Art Kristallisationsprozeß, für den keine zusätzliche Energie aufgewendet werden muß.

Die Freisetzung aus der Wirtszelle schließlich, die Liberation, kann spontan oder kontinuierlich ablaufen. Unter den erstgenannten Bedingungen kommt es zur völligen Zerstörung der Wirtszelle, während die zweite Form der Freisetzung durch ein gewisses Gleichgewicht zwischen Virus und Zelle gekennzeichnet ist und nicht notwendigerweise eine Zerstörung des Wirtes nach sich zieht.

Nach dem Eindringen der viralen Nukleinsäure in das Zellinnere werden die bereits erläuterten Vorgänge, die Replikation und die Bildung virusspezifischer Proteine ausgelöst. Diese Prozesse werden vom Virusgenom gesteuert. Ihre Realisierung wird jedoch vom enzymatischen Apparat der Zelle vorgenommen. Man kann sagen, die Stoffwechselvorgänge der Zelle werden im Dienst der Virusreplikation "umprogrammiert".

II. Pathogenese von Virusinfektionen

Viren selbst sind bewegungsunfähig, ein Transport ist nur auf passivem Weg möglich, d.h. sie werden von der Lymphe oder dem Plasma mitgeführt, mit oder ohne Assoziierung an deren zelluläre Bestandteile.

Viren rufen Erkrankungen hervor, entweder durch eine lokalisierte Vermehrung an der Eintrittsstelle in den Organismus, oder sie verursachen eine allgemeine generalisierte Systeminfektion nach Ausbreitung über den Blut- und Lymphstrom mit nachfolgender Lokalisation in bestimmten Geweben oder Organen.

Tropismus und Wirtsbereich

Die ursprüngliche Konzeption des Zell- und Gewebetropismus zur charakteristischen Unterscheidung der animalen Viren ist dem Wesen nach verlassen. Die erfolgreiche Kultivierung des Poliomyelitis-Virus - des klassischen neurotropen Virus - in Nierenzellkulturen beendete die strenge Tropismeneinteilung.

Der Gewebetropismus wird heute nur noch verwendet um die Tendenz der Viren, sich in einem empfindlichen Wirt vorzugsweise in bestimmten Zelltypen zu vermehren, für klinische Belange zum Ausdruck zu bringen.

Eintrittsstellen der Viren

Die wichtigsten Eintrittsstellen für Viren sind die Haut, der Respirations- und der Gastrointestinaltrakt. Nach Überwindung einer der Eintrittsstellen kann es zu einer lokalisierten oder aber zu einer generalisierten Virusinfektion kommen.

III. Virusinterferenz

Als Virusinterferenz wird das Phänomen einer abnehmenden bis fehlenden Virusempfindlichkeit eines Vermehrungssystemes nach Erstinfektion für ein später verabfolgtes zweites Virus verstanden. Der erste Nachweis einer Virusinterferenz gelang HOSKINS und MAGRASSI im Jahre 1935 gleichzeitig und unabhängig voneinander.

Die Virusinterferenz ist keine einfache Konkurrenz zwischen dem interferierenden und dem unterdrückten (Challenge-) Virus, sondern beruht auf der Fähigkeit der Zelle, eine Resistenz gegen eine nachfolgende Infektion mit dem Challenge-Virus zu entwickeln. Auch inaktivierte Viren können eine Interferenz induzieren.

Man unterscheidet zwei Formen der Interferenz, die homologe (eng verwandt) und die heterologe (nicht verwandte Viren). Der bedeutendste Faktor der heterologen Interferenz ist die Interferonbildung.

Virusinterferenz durch Interferone

1957 gelang es ISAACS und LINDEMANN, eine Substanz zu finden, die von Zellen der Chorionallantoismembran von Hühnerembryonen nach Beimpfung mit hitzeinaktiviertem Influenzavirus in die extrazelluläre Flüssigkeit freigesetzt wurde und in der Lage war, die Vermehrung eines virulenten Virus zu verhindern. Diese Substanz wurde als Interferon bezeichnet und es wurde nachgewiesen, daß sie gegen die verschiedenartigsten Viren wirksam ist. Interferonbildung ist bei den verschiedensten Tierarten nachgewiesen worden und grundsätzlich an kernhaltige Gewebszellen gebunden. Auch ist bekannt, daß sich die Virulenz eines Virus umgekehrt proportional zur Menge des Interferons verhält, d.h. hochvirulente Erreger können unter Umständen die Interferonbildung unterdrücken, während weniger virulente Viren zu so starker Interferonbildung anregen, daß die Fähigkeit zur Virusvermehrung verloren geht.

Eine direkte Reaktion des Interferons mit dem Virus außerhalb der Zellen erfolgt nicht. Es tritt auch keine extrazelluläre Inaktivierung von infektiösen Ribonukleinsäuren ein. Interferon kann nur im Inneren der Zellen virushemmend wirksam werden, und zwar in sehr frühen Stadien des Virusvermehrungszyklus.

Die ursprüngliche Hoffnung, Interferone als Therapeutikum einzusetzen, hat sich nicht erfüllt. Interferon wirkt nur als Prophylaktikum und besitzt nur geringe Wirkung auf den bereits eingeleiteten viralen Replikationsprozeß in der Wirtszelle.

Möglicherweise werden aber sog. Interferoninducer - Substanzen, die die Eigenbildung von Interferon anregen - in naher Zukunft in der Therapie eine Rolle spielen.

C. PATHOGENESE VON VIRUSINFEKTIONEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Im Verlauf von Virusinfektionen kommt es immer häufiger zu einer Mitbeteiligung des ZNS in Form von Meningitiden und Encephalitiden. Es stellt sich nun die Frage, warum dasselbe Virus, das in der Regel lediglich zu einem banalen Infekt führt, in seltenen Fällen eine lebensbedrohliche Encephalitis hervorrufen kann, und auf welchem Weg das Virus in das Zentralnervensystem gelangt:

a) Virusausbreitung entlang der peripheren Nerven

Lange Zeit nahm man an, daß die Virusausbreitung entlang der peripheren Nerven erfolge und die Erreger so ins ZNS gelangten.

Als mögliche Transportbahnen wurden dabei die Axone, die Lymphbahnen und das Interstitium zwischen den einzelnen Nervenfasern in Betracht gezogen (WRIGHT; SABIN).

Daß dieser Weg grundsätzlich möglich ist, beweisen die Versuche von JOHNSON, der zeigen konnte, daß nach subcutaner Inoculation mit Herpes simplex Viren das Rückenmark ausschließlich über die peripheren Nerven erreicht wurde.

Dennoch scheint eine Infektion des ZNS über die peripheren Nerven beim Menschen nur untergeordnete Bedeutung zu besitzen.

b) Virusausbreitung entlang des Bulbus olfactorius

Ein zweiter möglicher Infektionsweg führt über den Bulbus olfactorius. Diese Tatsache ist bereits seit 1936 bekannt (HURST). Zudem glaubte man damals noch, daß die Blut-Hirn-Schranke für ein Virus undurchdringlich sei, und daß die Virämie nur den Transport von Viren in die Nasenschleimhaut ermögliche, die eigentliche Infektion des Zentralnervensystems aber über den Bulbus olfactorius erfolge.

Insgesamt gilt als erwiesen, daß eine Virusausbreitung über den Bulbus olfactorius beim Menschen möglich ist (ROBERTS).

Eine große Bedeutung in der Pathogenese von Viruskrankheiten des ZNS besitzt dieser Weg jedoch mit Sicherheit nicht (JOHNSON, MIMS).

c) Virusausbreitung über das Blut

Wenn HURST noch 1936 glaubte, daß die Blut-Hirn-Schranke für Viren undurchdringlich sei, so hat sich mittlerweile doch herausgestellt, daß die meisten Viren über den Blutweg ins ZNS gelangen.

Ob tatsächlich eine Infektion des ZNS erfolgt oder nicht, ist von der Dauer und Intensität der Virämie abhängig. Diese wiederum wird sehr stark von der jeweiligen Abwehrlage des Wirtsorganismus beeinflußt (JOHNSON, MIMS).

Auch ist von großer Bedeutung, ob das zirkulierende Virus an zelluläre Blutelemente - z.B. Leukocyten - gekoppelt ist oder frei im Plasma auftritt (MIMS; GRESSER).

Liegt eine Virämie gewissen Ausmaßes vor, erfolgt der Übertritt des Virus in den Liquor via plexus chorioideus (PAPPAS u. TENNYSON).

Ein zweiter möglicher Mechanismus aus den Hirnkapillaren in die Hirnzellen zu gelangen besteht darin, daß eine Virusreplikation in den Endothelzellen der Kapillaren stattfindet, und die Gefäßwand auf diese Weise überwunden wird (HOOK; COFFIN u. LIU).

Als dritte Möglichkeit ist ein passiver Transport durch die Hirngefäßwände denkbar (ALBRECHT).

D. ZUNAHME DER ENTZÜNDLICHEN HIRNERKRANKUNGEN

Erkrankungen des Zentralnervensystems haben in den letzten Jahrzehnten langsam, aber stetig zugenommen. Dies betrifft nicht nur die erblichen, traumatischen, kreislaufbedingten und degenerativen, sondern auch die entzündlichen Hirnerkrankungen, die Meningitiden und Encephalitiden (VIVELL; RADL).

Dies erscheint umso erstaunlicher, da einzelne Erkrankungen, wie etwa die Encephalitis lethargica, ganz verschwunden sind und die Polio durch umfassende Prophylaxe auf seltene Einzelfälle reduziert werden konnte.

Wenn trotzdem ein Anstieg der Neurovirusinfektionen zu verzeichnen ist, so deshalb weil früher nicht bekannte Encephalitiserreger auf den Plan getreten sind.

Es erhebt sich nun die Frage, ob vielleicht die Immunitätsverhältnisse nach den Massenimpfungen neue Voraussetzungen für das Angehen von Infektionen mit anderen Enteroviren oder Picornaviren geschaffen haben könnten.

Nach Ansicht einiger Autoren besteht die Möglichkeit, daß Interferenzphänomene bis dahin die Neuropathogenität anderer Enteroviren entscheidend gemindert haben könnten. So stellt WINDORFER dem Verschwinden der Poliomyelitis ein Anwachsen der Coxsackie-Virusinfektionen gegenüber.

JANZEN und Mitarbeiter konnten außer der Verdrängung der Poliomyelitis durch die umfangreichen oralen Impfungen keine wesentlichen Veränderungen in die Epidemiologie der anderen akuten Virusinfektionen mit Beteiligung des Nervensystems feststellen.

Ein weiterer Grund für die Zunahme der entzündlichen Hirnerkrankungen mag auch darin zu sehen sein, daß heute die Indikation zur Lumbalpunktion weitaus großzügiger gestellt wird und so Meningitiden diagnostiziert werden, die sich früher wahrscheinlich der Diagnose entzogen hätten.

E. DIE EINTEILUNG DER VIRUSMENINGITIDEN

Der älteste Versuch, die vielfältigen Formen der Meningo-Encephalitiden zu ordnen, basiert auf einer Einteilung nach den klinischen Erscheinungen. Die Symptomatologie kann indessen bei ätiologisch einheitlichen Erkrankungen erhebliche Unterschiedlichkeiten zeigen und andererseits bei ätiologisch differenten Prozessen weitgehend übereinstimmen. Eine Unterscheidung der ätiologisch unterschiedlichen Virusmeningo-Encephalitiden nach klinischen Symptomen ist also nicht möglich, obwohl einige Leitsymptome den Verdacht in eine bestimmte Richtung lenken können.

Nur lymphozytäre Meningitis	ECHO, Coxsackie, CEE, Mumps, Polio, LCM, (Zoster)
Spinale Lähmungen	Polio, CEE, ECHO, Coxsackie, Zoster
Isolierte Fazialisparese	CEE, ECHO, Coxsackie, Zoster, Polio, Mumps
Meningo-Encephalitis	CEE, Mumps, Polio, LCM
Schwere Encephalitis	Herpes simplex, CEE, Mumps, Varizellen, Polio, (LCM)
Nystagmus, Tremor, Ataxie	Varizellen, CEE, Mumps
Muskelschmerzen, Pleurodynie	CEE, Coxsackie B
Hauteruptionen (Bläschen)	Varizellen, Zoster, Herpes simplex
Exanthem	ECHO, Coxsackie A_9
Herpangina	Coxsackie A
Parotitis, Orchitis	Mumps
Langsame Liquorsanierung	Zoster, CEE

Tab. 1

Klinische Leitsymptome in der Differentialdiagnose primärer Virusmeningo-Encephalitiden (nach GRINSCHGL)

F. DIE PRIMÄREN VIRUSMENINGO-ENCEPHALITIDEN

Primäre Virusmeningo-Encephalitiden sind Erkrankungen, die durch direkten Virusbefall von Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet sind. Das bedeutet, daß das die Erkrankung verursachende Virus aus dem Hirngewebe bzw. dem Liquor cerebrospinalis isoliert werden kann.

Als Erreger primärer Virusmeningo-Encephalitiden sind häufig Coxsackie- und ECHO-Viren aus der Gruppe der Enteroviren anzutreffen, ferner ARBO-Viren, das Virus der lymphozytären Choriomeningitis und Herpesviren.

I. Coxsackiemeningitis

Im Jahre 1947 isolierten DALLDORF und Mitarbeiter aus Stuhlproben von zwei an Poliomyelitis erkrankten Kindern aus dem Ort Coxsackie eine neue Virusart, die den Namen Coxsackie-Virus erhielt. Eine Epidemie einer Coxsackie-Virusmeningitis wurde erstmals 1949 von CURNEN und MELNICK in New England festgestellt.

Auf Grund serologischer Unterschiede wurde eine Einteilung in 3o Serotypen vorgenommen, (Coxsackie A 1 - 24, Coxsackie B 1 - 6). Beide, sowohl Coxsackie A-Viren als auch Coxsackie B-Viren kommen als Meningitiserreger in Frage.

Wahrscheinlich stellen die Schleimhäute des Rachens, der Tonsillen und des Dünndarms die Eintrittspforte für den Erreger dar. Im akuten Krankheitsstadium läßt sich das Virus im Blut, Rachenspülwasser, Stuhl und Liquor nachweisen.

Wie bei der ECHO-Meningitis ist auch hier neben dem Virusnachweis in Stuhl oder Rachenspülflüssigkeit ein gleichzeitiger Anstieg homologer Serumantikörper zur Sicherung der Diagnose notwendig, da auch im Stuhl von Gesunden Coxsackie- Viren vorkommen können (GEAR).

Der Krankheitsverlauf ist bei älteren Kindern und Erwachsenen im allgemeinen gutartig. Eine Ausnahme bildet die Encephalomyocarditis bei Neugeborenen, die meist tödlich verläuft. (KIBRICK)

II. ECHO-Meningitis

1951 gelang es ROBBINS und Mitarbeitern, ECHO-Viren aus dem Stuhl eines Patienten mit aseptischer Meningitis zu isolieren.

Später konnten HAMMON et al, ROBBINS et al, STEIGMANN et al und andere Autoren, ECHO-Viren im Liquor von an Meningitis erkrankten Kindern nachweisen.

Bislang sind 32 Serotypen bekannt.

Die Übertragung der ECHO-Viren erfolgt durch Schmutz- und Schmierinfektion, aerogen durch Tropfinhalation, zudem bleiben sie auch außerhalb des menschlichen Organismus - z.B. im Abwasser - lange Zeit infektionstüchtig. Der Prozentsatz von Virusträgern in der Bevölkerung zeigt jahreszeitliche und geographische Schwankungen und ist im Sommer und Herbst am höchsten. (LEYPOLD)

Der Virusnachweis gelingt am leichtesten aus dem Stuhl, ist allerdings nicht beweisend, da auch aus dem Stuhl von klinisch Gesunden ECHO-Viren isoliert werden konnten. (RAMOS-ALVAREZ)

Im allgemeinen ist der Krankheitsverlauf gutartig und meist tritt eine völlige Heilung ein. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben worden, die unter dem Bild einer schweren Encephalitis bzw. Bulbärparalyse tödlich verliefen (VERLINDE et al; SABIN et al).

III. Arbo-Virus-Encephalitis

Eine Anzüchtung von Arbo-Viren, die wie der Name Arthropod-borne sagt, von Insekten auf den Menschen übertragen werden, aus dem Gehirn erkrankter Menschen gelang in England in den 3o-ziger Jahren POOL et al und RIVERS et al.

Die Gruppe der Arbo-Viren umfaßt weit über hundert Typen. Als Erreger einer Meningo-Encephalitis kommen in der Bundesrepublik Deutschland, wie die Untersuchungen von ACKERMANN ergeben haben, hauptsächlich das Virus der Zentraleuropäischen Encephalitis (CEE) und das California-Encephalitis-Virus (CE) in Frage. In der Bundesrepublik ist die ländliche Bevölkerung zu 1,6 % mit dem CEE-Virus durchseucht.

Endemie Gebiete des CE-Virus konnten auf Grund von Antikörperstudien und Virusisolierungen bei Stechmücken in der Nachbarschaft des Mittelrheins, der unteren Nahe und des oberen Rheins nachgewiesen werden. Dort ist die Bevölkerung zum Teil über 5o % durchseucht. Insgesamt weist bei uns die Landbevölkerung zu 5,4 % Antikörper auf (ACKERMANN u. Mitarbeiter).

Die Infektion erfolgt durch Stich oder Biß des Insektes, wobei das Virus mit dem Speichel ausgeschieden wird und in den Körper des Menschen gelangt. Auch durch infizierte Milch ist eine Übertragung auf den Menschen möglich.

Die meningitische Verlaufsform hat eine günstige Prognose und führt nach kurzem Krankheitsverlauf zur Restitutio ad integrum. Foudroyant verlaufende Encephalitiden können innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen. Im allgemeinen aber gehen die encephalitischen Symptome nach etwa 1o-tägiger Krankheitsdauer allmählich zurück und es kommt zur völligen Ausheilung. Nach MORITSCH soll der Krankheitsverlauf auch vom Alter des Patienten abhängen.

IV. Die lymphocytäre Choriomeningitis

Bei dem Erreger, der 1934 zuerst von ARMSTRONG aus dem Gehirn eines Affen gezüchtet wurde, handelt es sich um ein Virus, das außerhalb des Organismus rasch zugrunde geht. Für eine Infektion empfänglich sind außer dem Menschen Affen, Hunde, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse. TRAUB fand das Virus bei gesunden Mäusen, die das hauptsächliche Virusreservoir darstellen und das Virus mit Speichel, Kot und Urin über lange Zeit ausscheiden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Staub, infizierte Nahrungsmittel und durch Mäusebiß.

Die Eintrittspforte für das Virus sind die oberen Luftwege und der Magen-Darm-Trakt.

Der Virusnachweis gelingt aus dem Blut, aus dem Liquor, aus dem Rachenspülwasser und dem Urin.

Im allgemeinen nimmt die Erkrankung einen gutartigen Verlauf. Von SCHEID sind jedoch auch letal verlaufende Fälle beschrieben worden. Derselbe Autor beobachtete auch einen Fall von LCM, die unter dem Bild einer Encephalitis lethargica ablief, wie sie von ECONOMO beschrieben worden ist.

V. Herpes simplex Encephalitis

1941 wurde das Virus von SMITH et al aus der Hirnrinde eines an Encephalitis gestorbenen Säuglings isoliert. Die Erkrankung befällt jedes Lebensalter und bevorzugt offenbar das männliche Geschlecht. Auf neurologischem Gebiet stehen hirnorganische Anfälle generalisierter und herdförmiger Art an erster Stelle. Immer kommt es zu psychischen Auffälligkeiten, mnestischen Störungen, deliranten Bildern usw.. Nur ausnahmsweise findet man die charakteristischen Haut- und Schleimhautveränderungen (SIMON u. WIEDEMANN).

In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung in durchschnittlich 12 Tagen unter dem Bild einer hämorrhagischen Encephalitis tödlich

Die virologische Diagnose gelingt mit Hilfe serologischer Methoden und durch den Virusnachweis aus Liquor und Hirngewebe.

G. DIE SEKUNDÄREN VIRUSMENINGO-ENCEPHALITIDEN

Zu den sekundären Virusmeningo-Encephalitiden werden in erster Linie die para- und postinfektiösen, sowie die postvaccinalen Meningo-Encephalitiden gerechnet.

Als Ursache dieser Erkrankungen wurde eine allergische Reaktion angesehen. 1941 prägte H. PETTE den Begriff der Neuroallergie.

Diese Hypothese von der "neuroallergischen" Genese stützt sich auf folgende Argumente:

1. Relativ konstantes Zeitintervall zwischen primärer Erkrankung bzw. Impfung und Manifestation der cerebralen Symptomatik.
2. Weitgehende Übereinstimmung des patho-anatomischen Bildes mit perivenös angeordneten Gliasäumen und Entmarkungen.
3. Beschränkung der Veränderungen auf das Mark im Gegensatz zu der vorwiegend das Grau betreffenden Lokalisation der primär virogenen Encephalitiden.
4. Fehlender Virusnachweis.
5. Die Unmöglichkeit, mit den Erregern der Grundkrankheit ein gleichartiges Bild zu erzeugen.

Diese Gesichtspunkte PETTES bildeten den Ansatz für die Kritik zahlreicher Autoren, die eine Virogenese der postinfektiösen Encephalitiden vertreten (WEISSE et al; TALHAMMER; SCHEID und andere mehr).

Es wurden dabei besonders betont:

die Variabilität der Inkubationszeit;

die Beobachtung neurologischer Störungen, z.B. bereits vor Ausbruch des Exanthems;

der in letzter Zeit zunehmend häufiger gelungene Nachweis der Erreger im Zentralnervensystems;

die Inkonstanz des histologischen Bildes;

das Ausbleiben einer Encephalitis bei Revaccination von Impfencephalitikern;

die Beteiligung auch der grauen Substanz am Entzündungsprozeß;

die Möglichkeit mit den Erregern selbst im Experiment vergleichbare Krankheitsbilder zu erzeugen (KRÜCKE).

Auch die von PETTE und FANCONI vertretene Konzeption, daß ein gleichzeitig mit der Allgemeininfektion auftretender neuraler Prozeß als unmittelbare Auswirkung des Virus anzusehen sei, während eine erst nach einem bestimmten Intervall auftretende Encephalomyelitis nur mittelbar virusbedingt sei, stößt auf Widerspruch. SCHEID und auch andere Autoren konnten z.B. nachweisen, daß nur eine einzige Form der Mumps-Encephalitis existiert, - diese Ansicht vertrat bereits 1941 KLEINSCHMIDT - und daß das Mumpsvirus hier unmittelbar verantwortlich ist.

Ob die Masern-Encephalitis und die postvakzinalen Formen tatsächlich allergischer Natur sind, ist ebenfalls noch nicht erwiesen.

"Die parainfektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems bieten hinsichtlich ihrer Ätiologie und ihrer Pathogenese noch mehr Rätsel, als unter dem Eindruck heute verbreiteter Hypothesen gemeinhin angenommen wird" (SCHEID).

Wenn auch einige Autoren (WINDORFER) die Trennung in eine primäre und sekundäre bzw. parainfektiöse Encephalitis nicht mehr für gerechtfertigt halten, so hat sich diese Einteilung jedoch im Lauf der Jahre eingebürgert und in der Klinik bewährt.

Der Übersichtlichkeit halber, ohne damit eine Wertung abgeben zu wollen, werden in der vorliegenden Arbeit die para- und postinfektiösen, sowie die postvakzinalen Meningo-Encephalitiden zu den sekundären Virus-Meningo-Encephalitiden gerechnet. Zumal nicht bestritten werden kann, daß es auch neuroallergische Erkrankungen des ZNS gibt, nämlich bei Serum- und Toxoidimpfstoffunverträglichkeit, wobei keine Erreger im Spiel sind (WINDORFER).

I. Masern-Meningo-Encephalitis

Die Angaben über die Häufigkeit neurologischer Komplikationen nach Masern divergieren außerordentlich.

Sie schwanken zwischen o,7 und 2 % (JAKOB). Das Prädilektionsalter ist das 5 - 1o Lebensjahr. Eine eindeutige Geschlechtsdisposition konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Unterschieden werden zwei Formen, nämlich die präexanthematische Encephalitis, die relativ selten ist und vorwiegend Kleinkinder befällt und die postexanthematische Encephalitis, die meist zwischen dem 3. und 7. Tag nach Exanthemausbruch in Erscheinung tritt.

Bei der wesentlich häufigeren postexanthematischen Encephalitis lassen sich eine akut konvulsive, prognostisch ungünstige Verlaufsform von einer protrahiert verlaufenden Meningo-Encephalitis unterscheiden.

Die Letalität der Masern-Meningo-Encephalitis wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 1o % und 3o % (PETTE 15 %, HAMILTON, HANU 2o %).

Defektheilungen kommen in 2o % bis 7o % der Fälle vor. Die Symptomatik ist dabei äußerst vielfältig. Sie umfaßt Krampfleiden, Persönlichkeitsveränderungen, Paresen, Hirnnervenlähmungen und vieles andere mehr.

II. Mumps-Meningo-Encephalitis

Cerebrale Komplikationen bei Mumps betreffen alle Altersklassen, vorwiegend aber Kinder zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr. Knaben werden hierbei weitaus häufiger betroffen als Mädchen (MURRAY). Die Häufigkeit von Meningitiden und Encephalitiden im Gefolge von Mumpsinfektionen wird in der Literatur mit o,2 bis 7o % angegeben.

Sie scheint von Epidemie zu Epidemie verschieden zu sein. Die höchsten Prozentsätze finden Infektionsabteilungen, die die Zahl

der zentralnervösen Komplikationen in Korrelation zu den stationär behandelten Mumpserkrankungen stellen. RADL kommt so auf einen Prozentsatz von 68,4 %. Durchschnittlich darf die Häufigkeit mit etwa 3o bis 4o % angenommen werden.

Manche Autoren gehen soweit, in der Mumps-Meningitis keine Mumpskomplikationen zu sehen, sondern rechnen die Entzündung der Meningen zur eigentlichen Infektion (v. HÄBLER; RADL; SCHEID).

Die Meningitis ist die häufigste neurale Komplikation. Ihr Verlauf ist in der Regel leicht. Die anfänglich oft erheblich erhöhte Zellzahl normalisiert sich meistens innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Schwere Folgezustände sind nicht bekannt.

Encephalitische Krankheitsbilder sind bei Mumps relativ selten. Hierbei kommen jedoch schwere und protrahiert verlaufende Formen vor. Die Letalität wird mit etwa 2o % angegeben.

III. Meningo-Encephalitis bei Röteln

Encephalitiden bei Röteln kommen relativ selten vor. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit o,o4 %o bis o,2 %o angegeben (SHERMAN et al; MARGOLIS et al).

Die Encephalitis betrifft hauptsächlich Kinder zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. Eine Geschlechtsdisposition besteht nicht.

Die cerebrale Symptomatik setzt meist um den 4. bis 5. Tag nach dem Exanthem ein und ähnelt der Masern-Encephalitis. Rein meningitische Krankheitsformen sind selten.

Die Krankheitsdauer ist in der Regel kurz und beträgt selten länger als eine Woche.

Letale Ausgänge sind nicht selten (bis 25 %).
(SEITELBERGER u. ZISCHINSKY)

IV. Varizellen-Meningo-Encephalitis

Auch bei Varizellen ist eine Beteiligung des Zentralnervensystems selten. Die Häufigkeit wird mit weniger als o,1 %o angenommen (DOOSE u. WIEDEMANN).

Betroffen sind zu etwa 9o % Kinder unter 1o Jahren, wobei das männliche Geschlecht eindeutig überwiegt (BERGMANN u. MAGNUSSON).

Die Letalität wird zwischen 5 und 2o % angegeben. Nach SCHULTE gehen die Todesfälle hauptsächlich zu Lasten der encephalopathischen Krankheitsformen,die durch akut einsetzendes Koma und generalisierte Konvulsionen gekennzeichnet sind und oft innerhalb der ersten Krankheitstage tödlich enden.

Die Letalität der Encephalomyelitis ist dagegen mit weniger als 1 % anzunehmen.

Defektheilungen sollen in bis zu 3o % der Fälle vorkommen.

V. Seltene para- und postinfektiöse Meningo-Encephalitiden

Neurale Komplikationen, die unter dem Bild einer Meningo-Encephalitis ablaufen, werden in seltenen Fällen auch bei andern Infektionskrankheiten beobachtet.

Zu diesen Erkrankungen, die im folgenden lediglich summarisch aufgezählt werden, gehören die infektiöse Mononukleose, grippale Infektionen, das Exanthema subitum sowie die Virushepatitis.

Ganz allgemein muß noch erwähnt werden, daß das klinische Bild der sog. parainfektiösen Encephalitiden vor allem von 3 Faktoren abhängig zu sein scheint.

Erstens:	vom Erreger selbst,
zweitens:	vom Alter des Patienten und damit vom Reifungsgrad des Gehirns,
und drittens:	scheint auch eine familiäre und persönliche Disposition bei der Entstehung von parainfektiösen Encephalitiden eine Rolle zu spielen.

H. MENINGO-ENCEPHALITIDEN IM GEFOLGE VON SCHUTZIMPFUNGEN

I. Encephalitis und Encephalopathie nach Pockenschutzimpfung

Die typische postvakzinale Encephalitis, wie sie früher bei älteren Erstimpflingen beobachtet wurde, ist heute ein sehr seltenes Ereignis geworden. Man rechnet mit einer Erkrankungshäufigkeit von 1 : 1o.ooo bis 1 : 13.ooo (SEELEMANN; HERRLICH).

Heute steht die postvakzinale Encephalopathie, d.h. die akut-konvulsiven Impfreaktionen des Säuglings und Kleinkindes im Vordergrund.

Die Krankheit beginnt meistens zwischen dem 5. und 1o. Tag nach der Impfung, in der Regel auf der Höhe des Impffiebers mit generalisierten Krampfanfällen.

Diese Erscheinungen können sehr flüchtig verlaufen und klinisch einem einfachen sog. Fieberkrampf gleichen. Sie können aber auch bis zu Stunden andauern und manchmal in den ersten 48 Stunden zum Tod führen. Defektzustände, meist handelt es sich dabei um Epilepsien, werden in 17 bis 27 % der Fälle gefunden.

Die klassische Form der postvakzinalen Encephalitis verläuft in der Regel protrahierter. Die Dauer der akuten Erkrankung beträgt 2 Tage bis höchstens 3 Wochen. Der Virusnachweis im Liquor gelang schon mehrfach (WEISSE et al).

Die Angaben über die Letalität der Impfencephalitis schwanken beträchtlich; sie liegen zwischen 15 und 5o %. Defektzustände werden in 4 bis 5o % der Fälle angegeben. Die Symptomatik umfaßt hierbei Paresen, extrapyramidale Störungen, Epilepsien usw.

II. Seltene zentralnervöse Komplikationen nach Schutzimpfungen

In seltenen Fällen wurden bei den nachfolgend aufgeführten Schutzimpfungen zentralnervöse Komplikationen beobachtet:

Schutzimpfung gegen :	Tollwut
	Poliomyelitis
	Gelbfieber
	Diphterie
	Keuschhusten
	Typhus

I. THERAPIE DER VIRUSMENINGITIDEN

Da eine spezifische Therapie nicht existiert, muß sich die Behandlung auf symptomatische Maßnahmen beschränken.

Nach allgemeiner Erfahrung soll eine strenge Bettruhe eingehalten werden.

Vordringlich ist es, die Krämpfe zu stillen mit Valium, Somnifen oder Chloralhydrat.

Das oft sehr hohe Fieber muß gesenkt werden, in Frage kommen hierbei kühle Ganzpackungen, Antipyretica wie Pyramidon und Novalgin, bewährt hat sich auch ein lytischer Cocktail aus Hydergin, Atosil und Dolantin S. Starke Kopfschmerzen machen oft die Gaben von Analgetica erforderlich. Ein Hirnödem muß durch entwässernde und gefäßabdichtende Maßnahmen bekämpft werden. Beim bewußtlosen Patienten ist oft eine künstliche Beatmung vonnöten.

Eine genaue Bilanzierung des Flüssigkeits-, des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes muß durchgeführt werden.

Von Beginn an sollte eine Behandlung mit einem Breitbandantibioticum (Ampicillin, Tetrayclin) erfolgen, um eine bakterielle Sekundärinfektion mit ihren oft fatalen Folgen zu verhindern. Mit der Verabreichung von Gammaglobulin kommt man bei bereits ausgebrochener Meningo-Encephalitis wahrscheinlich zu spät, da das Gammaglobulin nicht mehr auf Viren einzuwirken vermag, die bereits die Zellen befallen haben. Dennoch wurde von einigen Autoren (APPELBAUM) eine günstige Beeinflussung insbesondere der Masern-Encephalitis mit Gammaglobulin beschrieben.

Die Anwendung von Corticosteroiden bei Virusinfektionen des ZNS ist immer noch umstritten.

Fürsprecher erwarten eine entzündungshemmende und antiallergische Wirkung, während die Gegner dieser Therapie darauf hinweisen, daß Corticosteroide die immunologischen Abwehrreaktionen dämpfen und den Ausbruch von Viruskrankheiten beim Versuchstier fördern können.

KAISER empfiehlt die Anwendung von Corticoiden bei den postinfektiösen und postvakzinalen Encephalitiden, die er als neuroallergisch bedingt ansieht.

Erwiesen ist, daß die experimentelle allergische Encephalomyelitis durch frühzeitige und hochdosierte Corticosteroidgaben verhindert werden kann (KABAT).

WINDORFER ist ebenfalls der Ansicht, daß die Corticoide als Frühbehandlung und in hoher Dosierung angewendet werden müssen.

Nach KAISER wiederum soll, außer bei schwersten Krankheitsbildern, bei Virusinfektionen erst einige Tage nach Beginn der Erkrankung mit einer Corticoidtherapie begonnen werden, um das Ingangkommen der Immunreaktion nicht zu stören.

Kontraindiziert sind Corticoide bei frischen Herpes-Infektionen, bei frischen Varicellen und frischen Vakzinationskomplikationen.

Eingehende Untersuchungen von HOHENEGGER zeigten, daß Corticoide den Krankheitsverlauf nicht abkürzen. Die Mortalitätsstatistik der schweren Fälle ergibt ein für die Corticoidbehandlung ungünstiges Ergebnis. Von 24 ohne Cortison behandelten Patienten verstarben 7 (29 %), von 14 mit Cortison behandelten ebenfalls 7 (5o %). Aus der letztgenannten Gruppe mußten jedoch 3 Fälle ausgeklammert werden, so daß die Mortalitätsrate bei 36 % lag. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Insgesamt konnte durch die Cortisonbehandlung weder Letalität vermindert, noch der Heilungsverlauf abgekürzt werden. Da aber bei einzelnen Fällen eine günstige Wirkung der Corticoidbehandlung nicht ausgeschlossen werden kann, rät der Autor von einer Cortisonbehandlung in schweren Fällen nicht ab.

Die Untersuchungen von BOE und Mitarbeitern führen zu einem, für die Corticoidbehandlung sehr ungünstigen Ergebnis.

Es wird eindeutig festgestellt, daß die Mortalitätsrate bei Patienten, die mit Corticoiden behandelt wurden, höher liegt als bei Patienten, die keiner Cortisonbehandlung unterzogen wurden.

Auch der Anteil der Defektzustände war nach Cortisonbehandlung höher.

Wenn zu Anfang dieses Kapitels gesagt wurde, daß eine spezifische Therapie bei Viruserkrankungen nicht existiert, so muß diese Aussage zumindest im Hinblick auf die Herpes simplex Encephalitis eingeschränkt werden. Zwei antivirale Substanzen nämlich Idoxuridin und Cytosinarabinosid sind in jüngerer Zeit als Therapeutica bei Herpes-Encephalitiden eingesetzt worden. (HELLE)

Idoxuridin ist thymidinähnlich und verhindert in einer kompetitiven Hemmung den Aufbau von Virus-DNS. Natürlich ist eine solche Therapie mit erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen belastet, da auch körpereigene Zellen - hier besonders die des Knochenmarks - in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die ernste Prognose der Herpes-Encephalitis jedoch - die Letalität wird in der Literatur mit bis zu 7o % angegeben - rechtfertigt den Einsatz dieses Medikamentes.

NOLAN berichtet über 13 Fälle von Herpes-Encephalitis:

> 6 Patienten wurden mit Idoxuridin behandelt;
> 4 davon überlebten ohne Defektzustände.
>
> Von den 7 Patienten, die nicht mit Idoxuridin behandelt wurden, starben 3.
> Von den 4 Überlebenden blieben bei drei schwere Defektzustände zurück.

Cytosinarabinosid besitzt keine so ausgeprägten hämatotoxischen Nebenwirkungen. Die Erfahrungen mit dieser Substanz sind jedoch noch nicht sehr groß.

Interferon-inducer wurden von BELLANTI erstmals eingesetzt. Der Erfolg war jedoch nicht überzeugend, so daß eine vorsichtige Haltung gegenüber dieser Substanz angebracht erscheint.

J. ABAKTERIELLE MENINGO-ENCEPHALITIDEN IM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄTSNERVENKLINIK BONN

Im Krankengut der Universitätsnervenklinik Bonn wurden im Zeitraum von Januar 1962 bis Dezember 1972 insgesamt 89 Erkrankungen an Meningitis bzw. Meningo-Encephalitis beobachtet, deren Genese auf ein Virus zurückzuführen war.

Wie bereits angeführt, kommen hierbei als ursächliche Erreger die verschiedensten Viren in Frage. Leider gestaltet sich der Nachweis oft schwierig. Um ein Virus eindeutig als Erreger einer entzündlichen Hirnerkrankung anschuldigen zu können, muß es aus dem Liquor des betreffenden Kranken zu züchten sein. Virusnachweise etwa im Stuhl besitzen nicht unbedingt beweisenden Charakter, da verschiedene Viren auch im Stuhl von Gesunden vorkommen.

Serologische Methoden, bei denen spezifische Antikörper im Patientenserum nachgewiesen wurden, sind immer nur ein mehr oder weniger zwingender Indizienbeweis.

Mehr Beweiskraft kommt der serologischen Methode zu, wenn wie heute allgemein gefordert, gepaarte Seren untersucht werden und wenn dann ein Titeranstieg um mindestens 4 Stufen stattfindet.

In vielen Situationen läßt sich eine serologische Diagnostik praktisch nicht durchführen, wegen des Typenreichtums der entsprechenden Virusgruppe oder der starken Durchseuchung der Gesamtbevölkerung mit diesen Viren.

Jede einwandfreie Virusidentifizierung ist zeitlich und auch materiell aufwendig und kann nicht bei jedem Kranken Anwendung finden.

So ist es nicht verwunderlich, daß in insgesamt 65 Fällen, das sind rd. 73 %, keine spezifischen Erreger nachgewiesen werden konnte. Die Diagnose mußte demnach "vermutlich virusbedingte Meningitis bzw. Meningo-Encephalitis" lauten.

31-mal war versucht worden einen Erreger im Liquor nachzuweisen, zu einem positiven Ergebnis war man jedoch nicht gekommen, was

vielleicht daran liegen mag, daß das Material auf dem Transport von Bonn nach Köln, wo die virologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, gewissen Veränderungen unterlag, die die Diagnosestellung zusätzlich erschwerten. Zuletzt wurde schließlich auf diese komplizierten und kostspieligen Methoden verzichtet.

Dies ist umso verständlicher, da selbst eine einwandfreie Virusidentifizierung - von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen - keinerlei therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und der Verlauf der Virus-Meningo-Encephalitiden gemeinhin gutartig ist.

11-mal wurde eine Mitbeteiligung des ZNS im Rahmen oder im Gefolge von anderen Infekten beobachtet, meist handelte es sich dabei um banale Infekte der oberen Luftwege.

Paravaccinal kam es viermal zu cerebralen Komplikationen. In zwei Fällen war eine Grippeimpfung, in einem Fall eine Pockenschutzimpfung vorausgegangen.

Im vierten Fall hatten vor dem Ausbruch der Krankheit Impfungen gegen Pocken, Polio und Typhus stattgefunden, so daß unklar bleibt welche Impfung letztlich als Ursache der Erkrankung anzuschuldigen ist.

Ferner wurden 3 Fälle einer Herpes simplex-Encephalitis beobachtet.

Dreimal handelte es sich um eine Mumps-Encephalitis, zweimal um eine Zoster-Encephalitis und einmal wurde die Diagnose einer lymphocytären Choriomeningitis gestellt.

Diagnose	Anzahl der Erkrankungen	Prozentualer Anteil (%)
Vermutlich virusbedingte Meningo-Encephalitis	65	73,1
Para- bzw. postinfektiöse Meningo-Encephalitiden	11	12,4
Meningo-Encephalitiden nach Schutzimpfungen	4	4,5
Herpes simplex Encephalitis	3	3,3
Mumps-Encephalitis	3	3,3
Zoster-Encephalitis	2	2,3
Lymphocytäre Chorio-Meningitis	1	1,1
Gesamtanzahl der Krankheitsfälle	89	1oo

Tab. 2

Virus-Meningo-Encephalitiden im Krankengut der Universitäts-nervenklinik Bonn (1962 - 1972)

Im folgenden sollen nun zunächst die Fälle abgehandelt werden, in denen es nicht gelang einen sicheren Erregernachweis zu führen.

L. VERMUTLICH VIRUSBEDINGTE PRIMÄRE MENINGITIDEN BZW. MENINGO-ENCEPHALITIDEN

Bei insgesamt 65 Fällen von entzündlichen Krankheiten des ZNS konnte kein spezifischer Erreger nachgewiesen werden. Nachdem eine bakterielle Infektion ausgeschlossen worden war, konnte mit großer Wahrscheinlichkeit ein Virus als Krankheitsursache angenommen werden. In fast der Hälfte der Fälle, nämlich 31 mal, wurde versucht das Virus zu identifizieren, meist jedoch ohne Erfolg, wie im vorausgehenden Kapitel bereits berichtet. Lediglich einmal gelang es im Stuhl eines Patienten Enteroviren, nämlich "ECHO Typ 3o" nachzuweisen.

Von Echoviren ist bekannt, daß sie häufig Ursache einer Meningo-Encephalitis sein können. Ob in diesem speziellen Fall dies jedoch zutrifft ist fraglich, da auch im Stuhl von Gesunden Echoviren nachgewiesen werden konnten.

In vielen Fällen wurde dann auch von vornherein auf einen Virusnachweis verzichtet.

Wie bereits ausgeführt, haben die Erkrankungen des ZNS innerhalb der letzten Jahrzehnte eine eindeutige Zunahme erfahren, dies gilt auch für die entzündlichen Hirnerkrankungen, für die Meningitiden und Encephalitiden. Mögliche Ursachen für diese Zunahme sind bereits erörtert worden.

Dieser allgemeine Trend kann auch hier beobachtet werden, wenn man die Anzahl der Erkrankungen innerhalb der einzelnen Jahre vergleicht.

Es ist bemerkenswert, daß im Zeitraum 1968 bis 1972 mehr als doppelt so viele Krankheitsfälle auftraten als in den Jahren 1962 bis 1967, d.h. daß auch im Krankengut der Universitätsnervenklinik Bonn, die entzündlichen Erkrankungen des ZNS häufiger geworden sind.

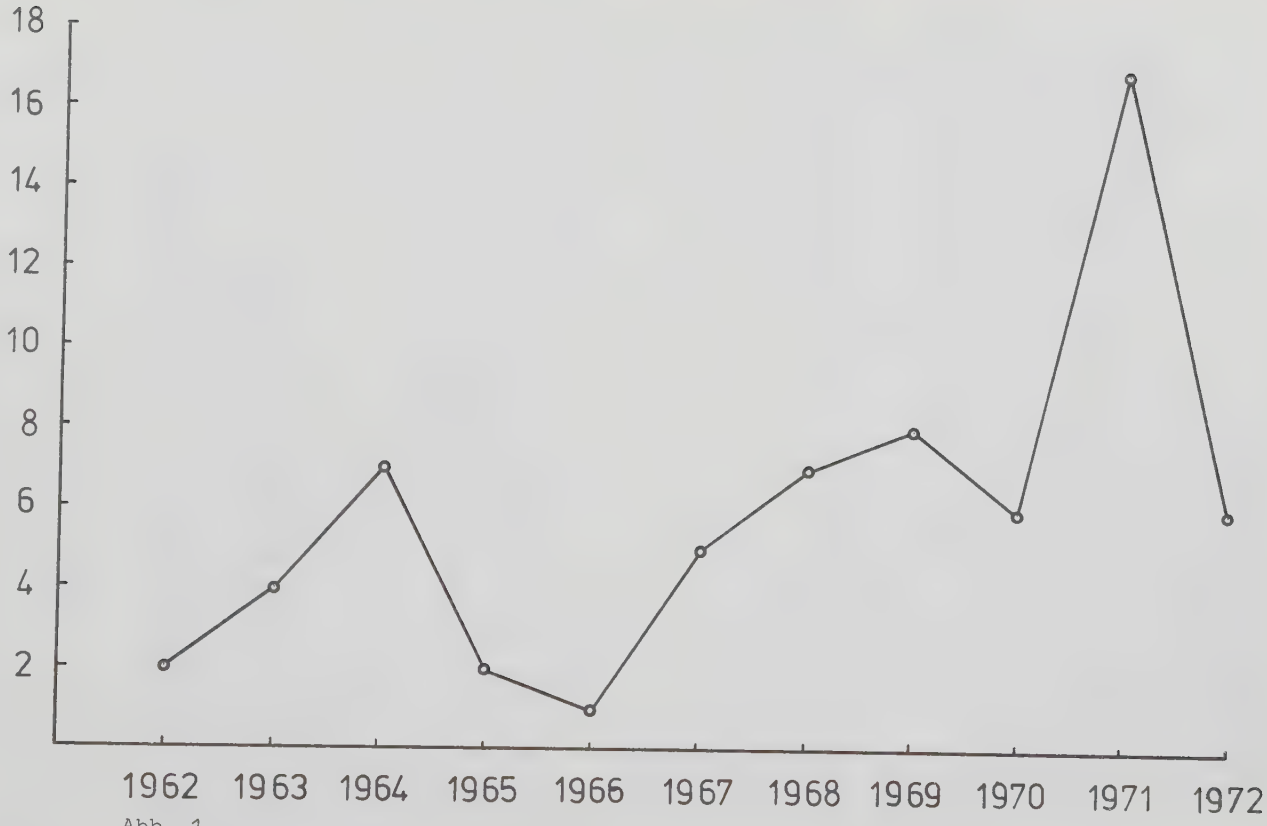

Abb. 1
Anzahl der Virus-Meningo-Encephalitiden im Krankengut
der Universitäts-Nervenklinik Bonn (1962 - 1972)

I. Jahreszeitliche Verteilung

In Übereinstimmung mit der Literatur (SKÖLDENBERG; GRAY; ROGGENKAMP u. Mitarbeiter) findet sich ebenfalls eine jahreszeitliche Häufung. Der Krankheitsgipfel liegt eindeutig in den Sommer- und Herbstmonaten Juni bis November, wobei in den Monaten Juni bis September mehr als die Hälfte, nämlich 33 Erkrankungen beobachtet wurden.

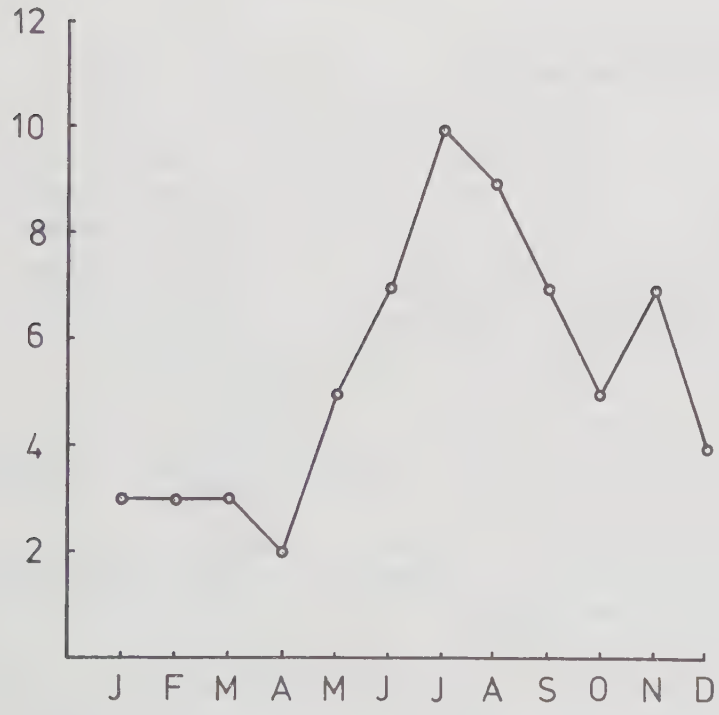

Abb. 2
Häufigkeit der Virus-Meningo-Encephalitiden in den einzelnen Monaten der Jahre 1962 - 1972

Bemerkenswert ist die auffallende Häufung der Erkrankungen im Jahr 1971, wobei besonders die Monate Juli und August betroffen waren.

Die Mehrzahl dieser Krankheitsfälle trat in einem örtlich begrenzten Raum, in der Nähe von Bonn, auf. Diese Häufung mag zufälliger Natur sein, insbesondere, da keineswegs erwiesen ist, daß es sich bei dem Krankheitserreger um das gleiche Virus gehandelt hat. Möglicherweise hat jedoch auch eine kleine Epidemie stattgefunden, eine Möglichkeit, die zumindest erwähnt werden sollte.

II. Alter der Patienten

Das Alter der behandelten Patienten lag zwischen 13 und 71 Jahren.

Jüngere Patienten, die Jahrgänge also, die erfahrungsgemäß am häufigsten betroffen sind, wurden nicht beobachtet, weil jüngere Kinder zumeist in pädiatrischen Kliniken behandelt werden. Dennoch scheinen die jüngeren Jahrgänge bevorzugt zu erkranken.

Berücksichtigt man das Gesamtkollektiv, so waren zum Zeitpunkt der Erkrankung 55 Patienten 4o Jahre und jünger, das sind 61,8 %, 34 Patienten waren älter als 4o Jahre (38,2 %).

Bei den Fällen, bei denen eine virale Genese der Erkrankung äußerst wahrscheinlich war, fanden sich ungefähr die gleichen Zahlenverhältnisse:
6o % der Patienten waren 4o Jahre und jünger.
Im einzelnen sollen die nachfolgenden Tabellen Aufschluß über die Altersverteilung geben.

Alter	Anzahl der Krankheitsfälle	
	absolut	prozentual
jünger als 2o Jahre	13	14,6
21 - 25 Jahre	9	1o,1
26 - 3o Jahre	13	14,6
31 - 35 Jahre	12	13,5
36 - 4o Jahre	8	9,o
46 - 5o Jahre	8	9,o
51 - 55 Jahre	3	3,4
56 - 6o Jahre	8	9,o
älter als 6o Jahre	7	7,8
Insgesamt	89	1oo

Tab. 3

Altersverteilung im Gesamtkollektiv (primäre und sekundäre Virus-Meningo-Encephalitiden)

Alter	Anzahl der Krankheitsfälle	
	absolut	prozentual
2o Jahre und jünger	1o	15,4
21 - 25 Jahre	7	1o,8
26 - 3o Jahre	7	1o,8
31 - 35 Jahre	8	12,3
36 - 4o Jahre	7	1o,8
41 - 45 Jahre	8	12,3
46 - 5o Jahre	4	6,2
51 - 55 Jahre	2	3,1
56 - 6o Jahre	5	7,6
älter als 6o Jahre	7	1o,7
Insgesamt	65	1oo

Tab. 4

Altersverteilung bei den Meningitiden, wahrscheinlich viraler Genese (n = 65)

III. Geschlechtsverteilung

In Übereinstimmung mit der Literatur findet sich eine eindeutige Bevorzugung des männlichen Geschlechtes, die in allen Altersgruppen konstant beobachtet werden kann (ROGGENKAMP und Mitarbeiter; BROHL und Mitarbeiter; ODENTHAL).

Von den insgesamt 89 Patienten waren

62 = 69,66 % männlich
und nur 27 = 3o,33 % weiblich.

In der hier abgehandelten Gruppe kommt diese Tatsache noch deutlicher zum Ausdruck, fast 74 % (73,84 %) der Patienten waren männlich.

Diese Knabenwendigkeit ist in den letzten Jahren öfters erörtert worden, ohne daß dafür bislang eine unwidersprochen gebliebene Erklärung gegeben werden konnte (MUSCHNER).

IV. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer wies naturgemäß eine große Streubreite auf, was hinsichtlich der unterschiedlich schweren Verlaufsformen nicht verwundert.

Die Dauer der stationären Behandlung lag zwischen 1 und 255 Tagen.

Die durchschnittliche Verweildauer betrug, zieht man alle 65 Krankheitsfälle in Betracht, 55,9 Tage.
Diese Zahl bedarf jedoch einer gewissen Korrektur, da sie auch Fälle miterfaßt, die aus irgendwelchen Gründen einer extrem kurzen, oder aber - und dies trifft entschieden häufiger zu - einen ungewöhnlich protrahierten Verlauf aufweisen. Klammert man diese 9 Fälle, auf die noch näher einzugehen sein wird, aus, so beträgt die durchschnittliche Verweildauer 42,7 Tage.

Krankheitsfälle mit einem extrem kurzen Verlauf

Ein Patient, der unter der Diagnose "vermutlich virusbedingte Encephalitis" zur stationären Aufnahme kam, mußte noch am Aufnahmetag in ein Dialysezentrum verlegt werden. Es handelte sich hierbei um einen Zustand nach Nierentransplantation mit beginnendem Abstoßungsprozeß.

Bei einem weiteren Patienten, bei dem die Diagnose "vermutlich virusbedingte Encephalitis im Bereich des dritten Ventrikels" lautete, betrug der stationäre Aufenthalt nur 4 Tage. Es wurde ein Gutachten erstellt, in dem der Patient weiterhin als berufsunfähig erachtet wurde.

Krankheitsfälle mit einem ungewöhnlich protrahierten Verlauf

Ungewöhnlich protrahierte Verläufe sah man in 7 Fällen. Die Dauer der stationären Behandlung schwankte zwischen 11o und 255 Tagen.

1. A.A. 22 Jahre, männlich

   Behandlungsdauer 11o Tage.

   Hierbei handelte es sich um 2 kurz aufeinanderfolgende stationäre Behandlungen, nach denen der Patient jeweils in beschwerdefreien Zustand entlassen wurde.

   Differentialdiagnostisch wurde zuletzt an rezidivierende Encephalitiden oder an Dämmerzustände gedacht.

2. L.K., 16 Jahre, weiblich

   Behandlungsdauer 111 Tage.

   Insgesamt 4 kurz aufeinanderfolgende stationäre Behandlungen. Entlassung jeweils in beschwerdefreien Zustand.

   Diagnose: Rezidivierende Stammhirnencephalitis wahrscheinlich viraler Genese.

3. T.E., 21 Jahre, männlich

Behandlungsdauer 146 Tage.

Diagnose: Virusbedingte Meningo-Encephalitis mit Herderscheinungen aus dem bulbopontinen Bereich.

2 stationäre Aufenthalte im Abstand von 2 Monaten. Entlassung zuletzt in subjektiv leicht gebessertem Zustand.

4. B. M-L., 13 Jahre, weiblich

Behandlungsdauer 168 Tage.

Diagnose: Postencephalitische Chorea bei Zustand nach virusbedingter Encephalitis (ophtalmoplegisch-letharg. Form).

Keine wesentliche Befundbesserung. Zuletzt Verlegung in die Rheinische Landesklinik für Jugendpsychiatrie.

5. N.G., 4o Jahre, männlich

Behandlungsdauer 224 Tage.

Diagnose: Vermutlich virusbedingte Stammhirn-Encephalitis.

Fast 2 Monate während tiefe Bewußtlosigkeit, spastische Tetraparese, die zuletzt links deutliche und rechts nur leichte Rückbildungstendenz zeigte.

6. N.T., 3o Jahre, männlich

Behandlungsdauer 225 Tage.

Diagnose: Korsakow-Syndrom nach vermutlich virusbedingter Meningo-Encephalitis.

Verlegung in die geschlossene Abteilung einer Nervenheilanstalt.

7. E.G., 17 Jahre, männlich

Behandlungsdauer 255 Tage.

Diagnose: Encephalitis ungeklärter Genese.

Möglicherweise handelte es sich hierbei um eine Toxoplasmose (Sabin-Feldmann 1 : 4.ooo).

Keine Befundbesserung.

V. Klinische Symptomatologie

Kopfschmerzen wurden von nahezu allen Patienten angegeben, bei den wenigen Ausnahmen handelte es sich in erster Linie um Patienten, die in bewußtlosem Zustand zur stationären Aufnahme kamen.

Ein ausgeprägter Meningismus wurde nur in etwa einem Drittel der Fälle gefunden. Über Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen klagten 21 der Patienten. Fieberhafte Temperaturen lagen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch bei 17 Patienten vor, was daran liegen mag, daß in den meisten Fällen bereits eine antipyretische Therapie durchgeführt worden war.

Störungen der Bewußtseinslage in Form von leichter Benommenheit, Bewußtseinstrübung, Desorientiertheit bis hin zu komatösen Zuständen fanden sich bei insgesamt 27 der Patienten.

Abweichungen im Reflexverhalten wurden insgesamt 18-mal beobachtet. Meist handelte es sich hierbei um eine Abschwächung bzw. Steigerung der physiologischen Reflexe, in 7 Fällen konnten pathologische Reflexe ausgelöst werden.

Häufig waren die Hirnnerven betroffen. Bevorzugt der N. Facialis wurde in Mitleidenschaft gezogen, angefangen von einer leichten Schwächung einzelner Äste bis hin zu beidseitigen kompletten Facialisparesen. Seltener wurden die Nn. Hypoglossus, Abducens, Trochlearis und Trigeminus befallen.

Sehstörungen, meist in Form von Doppelbildern wurden von 7 Patienten angegeben. Eine Aniskorie fand sich bei 5 Patienten. Ein

Nystagmus wurde in 6 Fällen beobachtet. Sensibilitätsstörungen fanden sich bei 7 Patienten. Generalisierte Krampfanfälle traten 5-mal auf.

Im übrigen soll die nachfolgende Tabelle Aufschluß über die Häufigkeit der einzelnen Symptome geben.

SYMPTOME	ANZAHL	PROZENTUALER ANTEIL (%)
Kopfschmerzen	52	8o
Meningismus	22	33,8
Störungen im Reflexverhalten	18	27,7
Fieber	17	26,2
Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen	21	32,3
Bewußtseinsstörungen (Benommenheit, Desorientiertheit, Somnolenz, Koma)	27	41,5
Paresen (diskrete Halbseitenzeichen, Hemi- u. Tetraparesen)	16	24,6
Hirnnervenstörungen	15	23,1
N. Facialis	15	23,1
N. Hypoglossus	2	3,1
N. Abducens	2	3,1
N. Trochlearis	1	1,5
N. Trigeminus	1	1,5
Sehstörungen	7	1o,8
Nystagmus	6	9,2
Aniskorie	5	7,7
Sprachstörungen	6	9,2
generalisierte Krampfanfälle	5	7,7
Hyposmie-Anosmie	2	3,1
Hypakusis, Anakusis	5	7,7
delirante Syndrome	3	4,6

Tab. 5

Klinische Symptomatik

VI. Veränderungen im Liquor Cerebrospinalis

Bei sämtlichen Patienten wurde nach der stationären Aufnahme eine Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung durchgeführt. In rund 23 % der Fälle fanden sich hinsichtlich der Zellzahl keinerlei Veränderungen, d.h. die Zellzahl lag unter 1o/3 Zellen pro mm^3 Liquor.

Eine geringgradige Pleocytose (bis 99/3 Zellen) wurde bei 23 Patienten (35,37 %) festgestellt. Liquorzellzahlen über 5oo/3 Zellen ergaben sich bei 14 Patienten (21,54 %). Die absolut höchste Zellzahl lag bei 2.616/3 Zellen.

Eine Korrelation zwischen Liquorzellzahl und Schwere des Krankheitsbildes bestand nicht. Bei normalem Liquorbefund wurden oft schwerere Krankheitsverläufe beobachtet als bei mittelgradiger und ausgeprägter Pleocytose.

Zellzahl pro ml. Liquor	Anzahl der Patienten	prozentualer Anteil (%)
weniger als 1o/3	15	23,1
1o - 99/3	23	35,4
1oo - 199/3	2	3,1
2oo - 299/3	8	12,3
3oo - 399/3	2	3,1
4oo - 499/3	1	1,5
5oo - 999/3	8	12,3
1.ooo - 1.499/3	3	4,6
1.5oo - 1.999/3	2	3,1
mehr als 2.ooo/3	1	1,5
Insgesamt	65	1oo

Tab. 6
Zellzahl im Liquor cerebrospinalis

Der Eiweißgehalt des Liquors beträgt normalerweise 16 bis 25 mg %. Es gibt Autoren, die auch Werte bis 4o mg % noch als normal bezeichnen. Hierbei ist zu bedenken, daß verschiedene Bestimmungs-

methoden zu verschiedenen Ergebnissen führen können (RIEDER). Auch ist eine Abhängigkeit des Proteingehaltes des Liquors vom Lebensalter bekannt.

So weiß man, daß bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeburten der Proteingehalt des Liquors erhöht ist. Ungefähr vom 6. Lebensmonat an entspricht er dem des Erwachsenen. Bei über 65-jährigen enthält der Lumballiquor gelegentlich über 6o mg % Eiweiß ohne daß krankhafte Veränderungen im Bereich der Hirnhäute oder des Rückenmarks nachzuweisen wären (GEIGY Wissenschaftliche Tabellen).

Im folgenden sollen nun Eiweißwerte bis 4o mg % als normal, zwischen 4o und 5o mg % als leicht erhöht und über 5o mg % als pathogisch gewertet werden.

Eiweißgehalt	Anzahl der Patienten	prozentualer Anteil (%)
nicht erhöht (unter 4o mg %)	27	41,5
leicht erhöht (4o - 5o mg %)	13	2o,o
deutlich erhöht (über 5o mg %)	25	38,5
Insgesamt	65	1oo

Tab. 7
Eiweißgehalt des Liquor cerebrospinalis

Aus der vorangehenden Tabelle ist ersichtlich, daß bei weit mehr als der Hälfte der Erkrankungen, nämlich in 61,5 % der Eiweißgehalt des Liquors nicht (41,5 %) oder aber nur leicht erhöht (2o %) war. Werte über 5o mg %, die im allgemeinen als eindeutig pathologisch bezeichnet werden, fanden sich nur in 38,5 % der Fälle.Ähnliche Ergebnisse fanden LEPOW u. Mitarbeiter bei ihren Untersuchungen.

Veränderungen in der Normo-Mastixreaktion meist in Form einer Linksausfällung wurden bei 22 der Patienten (33,85 %) beobachtet.

Veränderungen in der Liquorelektrophorese - Vermehrung der Gamma-Globuline, Verminderung des Albuminanteils - fanden sich bei 29,23 % der Kranken.

Aus diesen Ausführungen wird klar, daß eine Korrelation zwischen Liquorbefund und Schwere des Krankheitsbildes nicht oder nur in seltenen Fällen besteht. Ein eindeutig pathologischer Liquor ist oft mit einem nur geringgradig ausgeprägten Krankheitsbild gekoppelt, während normale Liquorbefunde dramatische Krankheitsverläufe keineswegs ausschließen.

VII. Elektronencephalographische Untersuchungen

Elektroencephalogramme wurden in den meisten Fällen abgeleitet.

Auch hier zeigte sich, ähnlich wie bei den Liquorbefunden, keine Korrelation zwischen den EEG-Bildern und dem klinischen Bild. D.h. schwere Allgemeinveränderungen im EEG kamen durchaus bei Fällen vor, die folgenlos ausheilten und nur eine wenig ausgeprägte klinische Symptomatik aufweisen. Auf der anderen Seite fand man bei unauffälligem EEG-Befund schwer verlaufende Krankheitsbilder, auch solche, bei denen Dauerschäden zurückblieben.

Eine wesentliche Aussagekraft hinsichtlich des Verlaufs und insbesondere der Prognose einer Meningo-Encephalitis scheint demnach dem EEG nicht beizumessen zu sein.

Insgesamt wurde in einigen Fällen ganz auf ein EEG verzichtet, 17-mal wurde ein unauffälliges EEG abgeleitet, 21-mal wurden leichte, 11-mal mittelschwere und 4-mal schwere Allgemeinveränderungen beobachtet.

Pneumencephalogramme, Arteriographien und Hirnzintigramme wurden vereinzelt durchgeführt, insbesondere wenn es galt, differentialdiagnostisch entzündliche Erkrankungen von Gefäßprozessen und Hirntumoren abzugrenzen.

Dennoch existieren 2 Fälle, wo zunächst eine Meningo-Encephalitis angenommen wurde und sich später dann ein Tumor herausstellte.

VIII. Therapie

Die Behandlung konnte naturgemäß nur eine symptomatische sein und war zum zweiten darauf ausgerichtet, bakterielle Superinfektionen zu verhindern.

In den meisten Fällen (35) wurde eine Kombinationsbehandlung mit Breitspektrumantibiotica (Tetracyline, Ampicilline usw.) und Corticosteroiden durchgeführt, oft wurden noch zusätzlich Polyvitamin-Präparate bzw. Vitamine der B-Gruppe verabreicht. 19-mal wurde ausschließlich mit Antibiotica behandelt und auf zusätzliche Corticosteroide verzichtet.

In einigen Fällen wurden gefäßaktive Substanzen verordnet. Zweimal wurde eine Gammavenintherapie erforderlich. In einigen wenigen Fällen konnte auf eine spezielle Therapie ganz verzichtet werden, d.h. die Behandlung bestand nur in Bettruhe.

IX. Behandlungserfolg

31 Patienten wurden in beschwerdefreiem Zustand aus der Klinik entlassen (47,8 %), in 22 Fällen (33,9 %) konnte zumindest eine wesentliche Befundbesserung erzielt werden. In 7 Fällen (1o,7 %) blieben Dauerschäden schwereren Ausmaßes zurück. Drei Patienten kamen ad exitum, wobei sich in einem Fall zuletzt ein Hirntumor herausgestellt hatte.

In einem Fall hatte sich ein Patient durch heimliches Verlaßen der Klinik, einer weiteren Behandlung entzogen.

L. PARA- UND POSTINFEKTIÖSE MENINGO-ENCEPHALITIDEN

Die Diagnose para- bzw. postinfektiöse Meningo-Encephalitis wurde insgesamt 11-mal gestellt.

Nicht miterfaßt sind hierbei die postvakzinalen Meningo-Encephalitiden, die Mumps-Meningo-Encephalitiden und die Zoster-Meningo-Encephalitiden.

Diese Erkrankungen, die im allgemeinen auch zu den para- und postinfektiösen und damit zu den sekundären Virusmeningitiden gerechnet werden, sollen an anderer Stelle gesondert aufgeführt werden.

Wie die nachstehende Tabelle zeigt, kam es im Verlauf bzw. im Anschluß an grippale Infekte 5-mal zu einer Mitbeteiligung des ZNS, 2-mal gingen eitrige Tonsillitiden voraus, je einmal handelte es sich um eine Pleuritis sicca, eine Pneumonie, eine Tracheo-Bronchitis und eine Glomerulonephritis.

Grippaler Infekt	5
Eitrige Tonsillitis	2
Pleuritis sicca	1
Tracheo-Bronchitis	1
Pneumonie	1
Chronische Glomerulonephritis	1
GESAMTZAHL	11

Tab. 8

Erkrankungen in deren Verlauf es zur Ausbildung von Meningo-Encephalitiden kam

Geschlechtsverteilung

Signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung wurden nicht beobachtet. Sechsmal war das männliche und fünfmal das weibliche Geschlecht betroffen.

Altersverteilung

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung zwischen 16 und 56 Jahre alt. Eine genaue Aufschlüsselung ergibt die nachfolgende Tabelle.

jünger als 2o Jahre	1	
21 Jahre - 25 Jahre	1	
26 Jahre - 3o Jahre	3	63,6 %
31 Jahre - 35 Jahre	2	
36 Jahre - 4o Jahre	o	
41 Jahre - 45 Jahre	o	
46 Jahre - 5o Jahre	1	
51 Jahre - 55 Jahre	1	36,4 %
älter als 56 Jahre	2	

Tab. 9
Altersverteilung der Patienten bei den para- und postinfektiösen Meningo-Encephalitiden

Hieraus wird ersichtlich, daß auch bei den postinfektiösen Meningo-Encephalitiden die jüngeren Jahrgänge häufiger befallen wurden. 63,6 % der Patienten waren jünger als 36 Jahre.

Klinische Symptomatik

Die am häufigsten anzutreffenden Symptome waren Kopfschmerzen, Hirnnervenstörungen - wobei meist der N. Facialis betroffen war -, Fieber und Bewußtseinstrübungen bis hin zum Delir. Weiterhin wur-

den Sensibilitätsstörungen, Paresen, Störungen im Reflexverhalten, Sprach- und Sehstörungen, Brechreiz und Schwindelanfälle beobachtet.

Klinische Symptome	Anzahl der Fälle	%
Kopfschmerzen	11	1oo
Hirnnervenlähmungen	6	54,5
Facialis	4	36,4
Olfactorius	1	9,1
Abducens	1	9,1
Fieber	4	36,4
Bewußtseinsstörungen	4	36,4
Sensibilitätsstörungen	3	27,3
Periphere Paresen	2	18,2
Pathologische Reflexe	2	18,2
Sprachstörungen	2	18
Brechreiz	1	9,1
Schwindelanfälle	1	9,1
Sehstörungen	1	9,1

Tab. 1o

Symptomatik bei den para- und postinfektiösen Meningo-Encephalitiden

Liquoruntersuchungen

Bei allen Patienten wurde nach der stationären Aufnahme eine Lumbalpunktion durchgeführt. Die Zellzahlen, die bei der Liquoruntersuchung festgestellt wurden lagen zwischen 3/3 und 1.4oo/3 Zellen mit einem Mittelwert von 3o7/3 Zellen.

Auch in dieser Gruppe konnte keine Korrelation zwischen der Liquorpleozytose und der Schwere des Krankheitsbildes festgestellt werden.

Zellzahl (Drittel Zellen)	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil (%)
weniger als 1o	3	27,2
1o - 99	3	27,2
1oo - 199	Ø	Ø
2oo - 299	1	9,1
3oo - 399	Ø	Ø
4oo - 499	1	9,1
mehr als 5oo	3	27,2

Tab. 11
Zellzahl im Liquor cerebrospinalis

Die Patienten, bei denen die höchsten Zellzahlen gefunden wurden, konnten in beschwerdefreiem Zustand entlassen werden. Bei dem einzigen tödlich endenden Krankheitsverlauf hatte die Zellzahl lediglich 36/3 Zellen betragen.

Uncharakteristisch verhielt sich auch der Eiweißgehalt des Liquors. In weit über der Hälfte der Fälle (63,6 %) lag der Eiweißgehalt im Bereich der Norm (unter 4o mg %) oder war nur minimal erhöht (bis 5o mg %).
Bei 4 Patienten lagen eindeutig erhöhte Eiweißwerte vor.

Eiweißgehalt des Liquors	Anzahl der Patienten	%
nicht erhöht (unter 4o mg %)	4	36,4
leicht erhöht (bis 5o mg %)	3	27,2
erhöht (über 5o mg %)	4	36,4

Tab. 12
Eiweißgehalt des Liquor cerebrospinalis

Veränderungen in der Liquorelektrophorese wurden fünfmal beobachtet. Meist lag einer Vermehrung der Gamma-Globuline vor, während der Albuminanteil vermindert war. Fünfmal fiel die Normomastixreaktion pathologisch aus.

EEG-Veränderungen

Veränderungen im Elektroenzephalogramm konnten, abgesehen von 2 Fällen immer festgestellt werden. Bei 7 Patienten kamen leichte Allgemeinveränderungen zum Nachweis und zweimal wurden mittlere bis schwere Veränderungen beobachtet.

Therapie

Die Therapie beschränkte sich im wesentlichen auf symptomatische Maßnahmen.

Vitamine des B-Komplexes, entwässernde Substanzen, durchblutungsfördernde Medikamente, Antibiotica zur Verhinderung einer Sekundärinfektion und Corticoide unter Antibioticaschutz kamen zur Anwendung.

Dauer der stationären Behandlung und Entlassungsbefund

Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 24 und 71 Tagen und betrug im Durchschnitt 38,9 Tage. Längere stationäre Behandlungen waren meist bei Patienten der höheren Altersklassen erforderlich.

Völlig geheilt werden konnten 7 der insgesamt 11 Patienten, 3 verließen die Klinik in wesentlich gebessertem Zustand und 1 Patient kam ad exitum.
Bei dem einzigen letalen Ausgang handelte es sich um einen 56-jährigen Mann.

Der Meningo-Encephalitis war eine Pneumonie vorausgegangen. Trotz ausheilender Pneumonie nahmen die neurologischen und psychischen Ausfälle, die anfänglich nur in leichter Form - Gangunsicherheit, Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit - bestanden hatten, weiter zu und der Patient kam im subdeliranten Zustand zur stationären Aufnahme.

Im Liquor fanden sich lediglich 36/3 Zellen, vorwiegend Lymphozyten.
Der Eiweißgehalt war normal, die Liquorelektrophorese deckte jedoch eine schwere Dysproteinämie auf.

Das Pneumencephalogramm ergab eine mittelgradige Hirnatrophie.
Die virologischen Untersuchungen verliefen allesamt negativ.
Trotz intensiver Therapie stellte sich im weiteren Verlauf ein rasch fortschreitender cerebraler Abbau ein und unter den Anzeichen einer akut verlaufenden Encephalitis kam der Patient durch die zuletzt eintretende Atemlähmung zu Tode.

M. MENINGO-ENCEPHALITIDEN NACH SCHUTZIMPFUNGEN

Nach Schutzimpfungen war es 4-mal zu zentralnervösen Komplikationen in Form von Meningo-Encephalitiden gekommen.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 27-jährigen Patienten, bei dem ein Zustand nach Pockenimpfencephalitis vorlag, die er im Alter von 12 Jahren durchgemacht hatte.

Die Pockenschutzimpfung im Säuglingsalter war nicht angegangen, die "Wiederimpfung" im Alter von 12 Jahren hatte eine schwere Encephalitis zur Folge, welche zu bleibenden schweren körperlichen und psychischen Ausfällen führte. Die jetzige stationäre Aufnahme war wegen eines Grand-mal Geschehens erfolgt. Dieser Krankheitsfall soll aus der nachfolgenden Betrachtung ausgeklammert werden.

Bei den verbleibenden 3 Fällen handelte es sich zweimal um Meningo-Encephalitiden, die im Gefolge von Grippeschutzimpfungen aufgetreten waren.

Im ersten Fall waren bei einer 47-jährigen Frau der Meningo-Encephalitis 3 Impfungen, nämlich Pocken-, Polio- und Typhusschutzimpfung, vorausgegangen, so daß letztlich unklar bleibt, welche dieser Impfungen als Ursache der Encephalitis anzusehen ist. Am wahrscheinlichsten jedoch ist die Encephalitis Folge der Typhusschutzimpfung, da die ersten Krankheitszeichen - Kopfschmerzen, Fieber, Benommenheit - sechs Tage im Anschluß an diese Impfung auftraten.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestanden ein leichter Meningismus, aphasische Störungen, eine Facialismundastschwäche rechts, sowie eine Betonung der rechtsseitigen Reflexe.

Bei der Liquoruntersuchung wurden 48/3 Zellen festgestellt, der Eiweißgehalt war mit 56,4 mg % ebenfalls pathologisch, in der Normomastix-Kurve fand sich eine Linksausfällung.

Im EEG lag anfangs eine linksbetonte, temporo-basale Dysrhythmie vor, die sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildete.

Nach 61-tägiger stationärer Behandlung konnte die Patientin in deutlich gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine 26-jährige Frau, bei der es 1o Tage nach einer Grippeschutzimpfung zu Kopfschmerzen, Fieber, Schwächegefühl in Armen und Beinen, Sensibilitätsstörungen und Nackenschmerzen gekommen war.

Bei der stationären Aufnahme konnten ein Meningismus, ein beidseitiger Nystagmus und positive Pyramidenbahnzeichen rechts festgestellt werden.

Im Liquor fanden sich 12/3 Zellen, der Eiweißgehalt des Liquors und die Liquorelektrophorese waren normal.

Eine spezielle Therapie erübrigte sich. Nach anfänglicher Bettruhe bildeten sich die Krankheitszeichen spontan zurück und die Patientin konnte nach 16-tägiger stationärer Behandlung in beschwerdefreiem Zustand nach Hause entlassen werden.

Im dritten Fall handelte es sich um einen 48-jährigen Mann, bei dem sich im Anschluß an eine Grippeschutzimpfung folgende Symptomatik entwickelt hatte.

Er klagte über Doppelbilder, eine Minderung des Geruchsinns und über den Verlust der Geschmacksqualitäten.

In der Klinik wurde eine beidseitige periphere Facialisparese festgestellt. Ein Meningismus lag nicht vor.

Im Liquor fanden sich 6oo/3 Zellen, wobei die Lymphocyten eindeutig überwogen, der Eiweißgehalt des Liquors war mit 48 mg % leicht erhöht. Das EEG lieferte einen unauffälligen Befund.

Bei diesem Patienten war der Krankheitsverlauf etwas protrahiert. Die Therapie erfolgte mit Corticosteroiden, B-Vitaminen und durchblutungsfördernden Substanzen.

Nach 92-tägiger stationärer Behandlung konnte auch dieser Patient geheilt entlassen werden.

N. HERPES-SIMPLEX-ENCEPHALITIS

Drei Fälle von Encephalitiden, die durch das Herpes-simplex-Virus hervorgerufen wurde, konnten beobachtet werden.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 18-jährigen jungen Mann, der mit hohem Fieber und einem ausgeprägten Meningismus zur stationären Aufnahme kam. Er war somnolent, der Babinski war rechts positiv, die Bauchdeckenreflexe konnten nicht ausgelöst werden.

Im Liquor fanden sich 1.472/3 Zellen, vorwiegend Lymphocyten.

Im EEG lagen schwerste Allgemeinveränderungen vor.

Die Krankheit nahm einen foudroyanten Verlauf und führte nach 7 Tagen zum Tod.

Pathologisch-anatomisch sah man das Bild einer akuten, nekrotisierenden, hämorrhagischen Encephalitis. Das Herpes-simplex-Virus konnte aus dem Hirngewebe isoliert werden.

Im zweiten Fall kam eine 47-jährige Frau mit hochfieberhaften Temperaturen in einem Koma, das internistischerseits nicht abzuklären war, zur stationären Aufnahme.

Bei der neurologischen Untersuchung fand sich eine Aniskorie, ferner bestand eine rigorartige Tonussteigerung des linken Armes, Gordon und Oppenheim waren rechts positiv.

Die Untersuchung des Liquors ergab 21/3 Zellen, der Eiweißgehalt war mit 48 mg % leicht erhöht.

Die virologische Untersuchung des Liquors ergab einen eindeutigen Anstieg des Herpestiters.

Im EEG lagen schwere Allgemeinveränderungen vor.

Auch hier nahm die Krankheit zunächst einen schweren Verlauf. Es wurden eine Tracheotomie und eine künstliche Beatmung erforderlich. Nach 12-tägiger Behandlung war die Patientin erstmals wieder ansprechbar. In der Folgezeit besserte sich die Bewußtseinslage täglich und nach 66-tägiger stationärer Behandlung konnte die Patientin geheilt aus der Klinik entlassen werden.

Im dritten Fall handelte es sich um einen 35-jährigen Mann. Bei ihm setzte die Krankheit akut mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ein. Außerdem klagte er über Doppelbilder.

In der Klinik wurde eine Lähmung aller Augenmuskeln im Sinne einer Ophtalmoplegia externa li festgestellt, außerdem lag eine Abschwächung der Oberflächensensibilität in allen Trigeminusästen vor.

Die Liquoruntersuchung lieferte keinerlei pathologischen Befund, auch das EEG war unauffällig. Im Blut konnte eine Erhöhung des Herpestiters festgestellt werden. Im weiteren Verlauf war ein eindeutiger Titeranstieg zu verzeichnen.

In der Folgezeit bildeten sich die Augenmuskelparesen weitgehend zurück. Der Patient wurde nach 42-tägiger Behandlung mit einem leichten Restbefund in Form sehr nah aneinandergerückter Doppelbilder aus der stationären Behandlung entlassen.

Die für einen Herpes charakteristischen Hauterscheinungen, etwa in Form eines Herpes labialis, waren in keinem der beschriebenen Krankheitsfälle beobachtet worden.

O. ZOSTER-MENINGITIS

Eine Zoster-Meningitis wurde zweimal diagnostiziert.

Im ersten Fall kam es bei einem 57-jährigen Mann 6 Wochen nach einer Gürtelrose zu einer beidseitigen peripheren Facialisparese.

Im Liquor fanden sich 457/3 Zellen, der Eiweißgehalt war mit 5o,4 mg % ebenfalls erhöht. In der Liquorelektrophorese zeigte sich eine starke Vermehrung der Gamma-Globuline. Das EEG war unauffällig.

Unter einer Behandlung mit Tetracylinen, hohen Vitamingaben und Corticosteroiden normalisierte sich der Liquorbefund, die Facialisparese bildete sich jedoch kaum zurück.

Nach 6o-tägiger stationärer Behandlung wurde der Patient entlassen und ambulant weiterbehandelt.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 36-jährigen Mann bei dem es im Verlauf eines Zosters zu einer Meningo-Encephalitis kam.

Die Symptomatik bestand in Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen und Nackensteifigkeit.

Der Liquor war mit 959/3 Zellen deutlich entzündlich verändert, der Eiweißgehalt war erhöht, in der Liquorelektrophorese zeigte sich eine Vermehrung der Gamma-Globuline. Im EEG lagen keine wesentlichen pathologischen Veränderungen vor.

Der Patient wurde mit Tetracyclinen und Vitaminen behandelt und konnte nach 34-tägiger stationärer Behandlung in beschwerdefreiem Zustand entlassen werden.

P. MUMPS-MENINGO-ENCEPHALITIS

Von den 3 Fällen von Meningo-Encephalitis, die im Anschluß an eine Mumpserkrankung aufgetreten waren, nahmen zwei den bekannt gutartigen Verlauf.

Es handelte sich um eine 28-jährige Frau und einen 32-jährigen Mann, bei denen es nach einem ein- bzw. dreiwöchigen Abstand nach einer Mumpserkrankung zu einem meningoencephalitischen Krankheitsbild gekommen war.

Die Symptomatik bestand in Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Gangunsicherheit und einer Minderung des Hörvermögens.

In beiden Fällen lag mit 64/3 Zellen bzw. 67/3 Zellen eine leichte Pleozytose vor. In einem Fall war zusätzlich der Eiweißgehalt des Liquors mit 74,4 mg % erhöht.

Die Therapie wurde in beiden Fällen mit Tetracyclinen und Polyvitaminpräparaten durchgeführt. Nach 13-tägiger bzw. 18-tägiger stationärer Behandlung konnten beide Patienten in beschwerdefreiem Zustand entlassen werden.

Bei einem 14-jährigen Jungen nahm die Krankheit einen ungünstigen Verlauf.

Seit dem 4. Lebensjahr war bei dem Jungen eine Epilepsie bekannt. Im Anschluß an einen Mumps entwickelte sich eine Meningo-Encephalitis.

Im Liquor lag mit 24o/3 Zellen eine deutliche Pleozytose vor. Der Eiweißgehalt war normal.Unter Antibioticaschutz wurde eine Deltacortril-Kur durchgeführt, die Therapie mit Tegretal wurde beibehalten.

Nach 37-tägiger stationärer Behandlung konnte der Junge zunächst in deutlich gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden.

Bei einer Kontrolluntersuchung, die 6 Wochen später erfolgte, lag im Liquor mit 1o5/3 Zellen wieder eine mässiggradige Pleocytose vor.

Wenige Tage später kam der Junge erneut zur stationären Aufnahme. Im Liquor fanden sich jetzt 416/3 Zellen, der Eiweißgehalt war mit 128 mg % deutlich erhöht.

Es entwickelte sich ein tetraspastisches Bild und es kam zu einer Eintrübung des Bewußtseins. Eine schwere Broncho-Preumonie machte die Verlegung in die medizinische Klinik erforderlich, wo der Junge wenige Tage später an einer Staphylokokkensepsis ad exitum kam.

Q. LYMPHOCYTÄRE CHORIO-MENINGITIS (LCM)

Eine lymphocytäre Chcriomeningitis wurde bei einem 24-jährigen Mann diagnostiziert, der mit starken, therapieresistenten Kopfschmerzen zur stationären Aufnahme kam.

Neurologisch bestand eine Hypästhesie für alle Qualitäten im Bereich der linken Gesichtshälfte, die Bauchhautreflexe waren links abgeschwächt.

Bei der Liquoruntersuchung war die Zellzahl nicht erhöht, der Eiweißgehalt lag an der oberen Normgrenze, in der Elektrophorese zeigte sich eine Vermehrung der Gamma-Globuline. Zur Diagnose führte der stark erhöhte LCM-Virus-Titer. Auf gezielte Fragen gab der Patient zu, mehrmals mit Mäusen in Berührung gekommen zu sein.

Die Behandlung wurde mit Corticoiden in Kombination mit Antibiotica durchgeführt und führte zu einer deutlichen Befundbesserung.

R. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird auf die Virus-Meningo-Encephalitiden im allgemeinen eingegangen.

Nach einem kurzen geschichtlichen Rückblick folgt ein Kapitel, das sich mit der Beziehung Virus-Wirtsorganismus auseinandersetzt. Speziell wird auf die Virusstruktur, die Virusvermehrung in ihren einzelnen Phasen, die Pathogenese von Virusinfektionen und auf die Virusinterferenz eingegangen.

Ausführlich kommen Theorien zur Sprache, die sich mit der Pathogenese von Virusinfektionen des Zentralnervensystems beschäftigen.

Von besonderem Interesse ist hierbei, auf welchem Weg das Virus in das Zentralnervensystem gelangt und ob als Ursache für die Erkrankung das Virus selbst oder aber ein neuroallergisches Geschehen anzusehen ist.

Die Einteilung der Virus-Meningo-Encephalitiden in primäre und sekundäre Formen wird beibehalten, da diese Einteilung allgemein noch gebräuchlich ist und sich im klinischen Alltag durchaus bewährt hat.

Es wird auf die häufigsten als Erreger in Frage kommenden Virusarten im einzelnen eingegangen, es wird über die para- und postinfektiösen Meningo-Encephalitiden referiert und über Meningo-Encephalitiden im Gefolge von Schutzimpfungen.

Ein weiteres Kapitel ist der Therapie dieser Erkrankungen gewidmet. Insbesondere wird zu der heute noch immer heftig umstrittenen Frage der Cortisontherapie Stellung genommen.

Im zweiten Teil der Arbeit wird über abakterielle Meningo-Encephalitiden berichtet, die in den Jahren 1962 bis einschließlich 1972 an der Universitätsnervenklinik Bonn beobachtet wurden.

Es handelte sich insgesamt um 89 Krankheitsfälle. Eindeutige Virusnachweise waren nur in wenigen Fällen, so bei den Herpes-simplex Encephalitiden, den Zoster-Meningitiden, den Mumps-Meningo-Encephalitiden und der Lymphocytären Choriomeningitis möglich. Beim überwiegenden Teil der Erkrankungen mußte die

Diagnose "Vermutlich virusbedingte Meningo-Encephalitis" heißen, da eindeutige Virusidentifizierungen nicht möglich waren, es sich aber bei den Erregern mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um Viren gehandelt hat.

In Übereinstimmung mit der Literatur wird eine Zunahme der entzündlichen Hirnerkrankungen festgestellt, auch kann eine Häufung der Erkrankungen in den Sommermonaten beobachtet werden.

Personen der jüngeren Jahrgänge erkranken häufiger, ebenso kann eine eindeutige Bevorzugung des männlichen Geschlechtes nachgewiesen werden.

Auf die klinische Symptomatologie wird im einzelnen eingegangen, insbesondere werden Veränderungen im Liquor cerebrospinalis und EEG-Befunde in die Betrachtung mit einbezogen.

Zuletzt wird über Therapie, Behandlungsdauer und Behandlungserfolg berichtet. Im allgemeinen tritt eine Restitutio ad integrum ein, in einigen Fällen bleiben Dauerschäden zurück und einige wenige Erkrankungen nehmen einen tödlichen Verlauf.

S. LITERATURVERZEICHNIS

ACKERMANN, R.
Akute Enzephalitiden und Meningitiden
Med. Welt 22: 416 - 418 (1971)

ACKERMANN, R.
Zentraleuropäische Enzephalitis
Med. Klin. 65: 147 - 152 (197o)

ACKERMANN, R., SCHEID, W. und KÜPPER, B.
Infektion mit dem Virus der Zentraleuropäischen Enzephalitis
Dtsch. med. Wschr. 91: 1141 (1966)

ACKERMANN, R., SPITHALER, W., PROFITTLICH, W. und SPIECKERMANN, P.
Über die Verbreitung von Viren der California-Enzephalitis-Gruppe in der Bundesrepublik Deutschland
Dtsch. med. Wschr. 95: 15o7 - 1513 (197o)

ALBRECHT, P.
Study of tick-borne encephalitis infection in chick embryos
Acta virol 4: 15o - 159 (196o)

APPELBAUM, E. und ABLER, CH.
Treatment of measles encephalitis with corticotropin
Amer. J. Dis. Child. 92: 147 - 151 (1956)

APPELBAUM, E., RACHELSON, M.H. und DOLGOPOL, V.P.
Varicella encephalitis
Amer. J. Med. 15: 223 - 23o (1953)

ARMSTRONG, C. und LILLIE, R.D.
Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the St. Louis encephalitis epidemia
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 49: 1o19 (1934)

BELLANTI, J.A., CATALANO, L.W. und CHAMBERS, R.W.
Herpes simplex encephalitis : virologic and serologic study of a patient treated with an interferon inducer
J. Pediatrics 78: 136 - 145 (1971)

BERGMANN, R. und MAGNUSSON, J.H.
Studie über Encephalitis bei Varizellen mit besonderer Berücksichtigung der Spätprognose
Acta paediat, (Uppsala) 26: 31 - 61 (1939)

BOE, J., SOLBERG, C. und SAETER, T.
Corticosteroid treatment for acute meningoencephalitis: a retrospective study of 346 cases
Brit. med. J. 1: 1o94 - 1o95 (1965)

BROHL, I., HELMSTEADT, K., LENNARTZ, H. und MAAS, G.
Zu den Virus-Meningitis-Epidemien 6. Über eine Epidemie von Coxsackie-Meningitis
Z. ärztl. Fortbild. 51: 499 (1957)

COFFIN, D.L. und LIU, CH.
Studies on canine distemper infection by means of fluorescein-labeled antibody.II Pathology and diagnosis of naturally occurring disease in dogs and antigenic nature of inclusion body Virology 3: 132 - 145 (1957)

CURNEN, E.C., LONDON, A.H., TANABE, E., GLENZEN, W.P. und KOOMEN, J.
An epidemie of aseptic meningitis attributable to coxsackie B virus
Amer. J. Dis. Child 96: 571 (1958)

CURNEN, E.C., SHAW, E.W. und MELNICK, J.L.
Disease resembling nonparalytic poliomyelitis associated with a virus pathogenic for infant mice
J. Amer. med. Ass. 141: 894 (1949)

DALLDORF, G. und SICKLES, G.M.
An unidentified filterable agent isolated from the feces of children with paralysis
Science 1o8: 61 (1948)

Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen - 7. Auflage (1968)

DOOSE, H. und WIEDEMANN, H.R.
Meningoencephalomyelitiden und Encephalopathien mit fakultativen oder fehlendem Virusnachweis
In: Handbuch der Kinderkrankheiten (Opitz, Schmid) Bd. VIII, 1. Teil, Neurologie-Psychologie-Psychiatrie, S. 4o3 - 431
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1969)

ECONOMO, C.V.
Encephalitis lethargica
(Berlin - Wien 1929)

FANCONI, G.
Die abakteriellen Meningitiden
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 57: 399 (1939)

FANCONI, G., ZELLWEGER, H. und BOTSZTEJN, A.
Die Poliomyelitis und ihre Grenzgebiete
Basel: Benno Schwabe 1945

GEAR, J.H.S.
Coxsackie virus infections of newborn
Progr. med. Virol 1: 1o6 (1958)

GRAY, J.A., MOFFAT, M. und SANGSTER, G.
Viral Meningitis
A 1o-Year study
Scot. med. J. 14: 234 - 242 (1969)

GRESSER, I. und CHANY, C.
Isolation of measles virus from washed leucocytic fraction of blood
Proc. Soc. Exper. Biol & Med 113: 695 - 698 (1963)

GRINSCHGL, G.
Die primären Virusmeningo-Encephalitiden
Med. Klin. 6o: 366 - 372 (1965)

v. HAEBLER, A.
Beitrag zur Epidemiologie und Klinik der Mumps-Meningo-Encephalitis
Kinderärztl. Prax. 36: 337 - 349 (1968)

HAMILTON, P.M. und HANA, R.J.
Encephalitis complicating measles
Amer. J. Dis. Child 6: 483 (1941)

HAMMON, W., YOHN, D.S., LUDWIG, E.H., PAVIA, R.A., SATHER, G.E. and McCLOSKEY, L.W.
A study of certain nonpolio and poliomyelitis enterovirus infections
J. Amer. med. Ass. 167: 727 (1958)

HAMMON, W. and PAVIA, R.A.
Isolation and characterization of prototype viruses Echo-26, Echo-27 Coxsackie-B-6
Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) 1o3: 164 (196o)

HELLE, I.
Newer diagnostic and therapeutic methods in meningitis and encephalitis
Acta Neurol. Scand. (Suppl) 51: 3o5 - 319 (1972)

HERRLICH, A. und SCHLEUSSING, H.
Handbuch der Schutzimpfungen von Herrlich A.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1965)

HOHENEGGER, M.
Ist Cortison in der Behandlung der Virusencephalitis von Wert?
Wien. med. Wschr. 117: 286 - 289 (1967)

HOOK, E.W., LUTTRELL, C.N., SLATEN, K. und WAGNER, R.R.
Hemorrhagic encephalopathy in chicken embryos infected with influenza virus IV. Endothelial localization of viral antigens determined by immunofluorescence
Am. J. Path 41: 593 - 6o2 (1962)

HOSKINS — Zitat n. G. Starke, P. Hlinak Grundriß der allg. Virologie G. Fischer, Stuttgart (1972)

HURST, E.W. — Newer Knowledge of virus diseases of nervous system: review and interpretation Brain 59: 1 - 34 (1936)

HURST, E.W. — Infection of rhesus monkey (macaca mulatta) and guinea pig with virus of equine encephalomyelitis J. Path. & Bact. 42: 271 - 3o2 (1936)

ISAACS und LINDEMANN — Zitat n. G. Starke, P. Hlinak Grundriß der allg. Virologie G. Fischer, Stuttgart (1972)

JAKOB, H. — Masernenzephalitis-Masernenzephalopathie Fortschr. Neurol. Psychiat. 24: 635 - 651 (1956)

JANZEN, R., BALZEREIT, F. und JANNAKIS, Chr. — Gibt es einen Panoramawandel bei entzündlichen Nervenkrankheiten seit Einführung der Poliomyelitis-Schutzimpfung Dtsch. med. Wschr. 93: 86o - 867 (1968)

JOHNSON, R.T. — Pathogenesis of herpes virus encephalitis I. Virus pathways to nervous system of suckling mice demonstrated by fluorescent antibody staining J. Exper. Med. 119: 343 - 356 (1964)

JOHNSON, R.T. — Experimental rabies. Studies of cellular vulnerability an pathogenesis using fluorescent antibody staining J. Neuropath. and Exper. Neurol. 24: 662 - 674 (1965)

JOHNSON, R.T. und MIMS, C. — Pathogenesis of viral infections of the nervous system New Engl. J. Med 278: 84 - 92 (1968)

KABAT, E.A., WOLF, A. und BEZER, A.E. — Effect of cortisone on experimental acute disseminated encephalomyelitis Fed. Proc. 1o: 412 (1951)

KAISER, H. — Cortisonderivate in Klinik und Praxis Georg Thieme Verlag Stuttgart (1965)

KIBRICK, S. und BERNIRSCHKE, K. — Acute aseptic myocarditis and meningoencephalitis in the newborn child infected with Coxsackie Virus group B. type 3 New Engl. J. Med. 255: 883 (1956)

KLEINSCHMIDT, H.
Viruskrankheiten und Zentralnervensystem
Mschr. Kinderheilk. 87: 272 - 279 (1941)

KRÜCKE, W.
Patholog. Anatomie der Vaccinevirus-Encephalitis
Mschr. Kinderheilk. 1oo: 182 - 184 (1952)

LEPOW, M., CARVER, D., WRIGHT, H., WOODS, W. und ROBBINS, F.
A clinical epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period 1955 - 1958.
I. Observations concerning etiology and epidemiology
New Engl. J. Med. 266: 1181 - 1187 (1962)

LEPOW, M., COYNE, N., THOMPSON, L., CARVER, D. und ROBBINS, F.
A clinical epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period 1955 - 1958.
II. The clinical disease and its sequelae
New Engl. J. Med. 266: 1188 - 1193 (1962)

LEYPOLD, F.
Über eine Echo-9-Meningitis-Epidemie
Wien. Klin. Wschr. 79: 872 - 873 (1967)

MAGRASSI
Zitat n. G. Starke, P. Hlinak
Grundriß der allg. Virologie
G. Fischer, Stuttgart (1972)

MARGOLIS, Fr. H., WILSON, J.H. und TOP, F.H.
Postrubella encephalomyelitis
J. Pediat. 23: 158 - 165 (1943)

MELNICK, J.L., SHAW, E.W. und CURNEN, E.C.
A virus isolated from patients diagnosed as nonparalytic poliomyelitis or aseptic meningitis
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 71: 344 (1949)

MIMS, C.A.
Aspects of pathogenesis of virus diseases
Bact. Rev. 28: 3o - 71 (1964)

MORITSCH, H.
Durch Arthropoden übertragene Virusinfektionen des Zentralnervensystems in Europa
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 17: 1 (1962)

MUMENTHALER, M.
Neurologie für Ärzte und Studenten
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

MURRAY, H.G., FIELD, C.M. und McLEAD, W.J.
Mumps-meningo-encephalitis
Brit. med. J. 1: 1850 - 1853 (1960)

MUSCHNER, K.
Virologische und epidemiologische Untersuchungen anläßlich einer kombinierten Coxsackie-B3-Mumps-virus-Meningitisepidemie
Z. ges. Hyg. 26: 672 - 678 (1970)

NOLAN, D.C., CARRUTHERS, M.M. und LERNER, A.M.
Herpes-virus hominis encephalitis in Michigan. Report of thirteen cases including six treated with idoxuridine
New England J. Med. 282: 10 - 13 (1970)

ODENTHAL, H. und WUNDER, M.
Über die im Sommer 1956 epidemisch aufgetretene Virusmeningitis
Dtsch. med. Wschr. 81: 2090 (1956)

PAPPAS, G. und TENNYSON, V.
Electron mikroskopie study of passage of colloidal particles from blood vessels of ciliary processes and choroid plexus of rabbit
J. Cell Biol 15: 227 - 239 (1962)

PETTE, H.
Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems
Georg Thieme Verlag Leipzig 1942

PETTE, H.
Die abakteriellen Meningoencephalomyelitiden
Mschr. Kinderheilk. 100: 155 - 164 (1952)

PETTE, H. und KALM, H.
Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns
In: Handbuch der inneren Medizin
Bd. V/3 Springer 1953

POOL, W., BROWNLEE, A. und WILSON, D.R.
Etiology of "looping ill"
J. comp. Path. 43: 253 (1930)

QUINCKE, H.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 9: 1909 (1897)

RADL, H.
Zur Häufigkeit und Prognose parainfektiöser Encephalitiden
Wien. Klin. Wschr. 84: 21 - 24 (1972)

RADL, H.
Bedeutung der Mumpsmeningitis
Dtsch. med. Wschr. 32: 1599 - 1603 (1969)

RADL, H.
Meningoencephalitiden im Gefolge von Infektionskrankheiten
Wien med. Wschr. 12o: 678 - 686 (197o)

RAMOS-ALVAREZ, M. and SABIN, A.B.
Characteristics of poliomyelitis and other viruses recovered in tissue culture from healthy american children
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 87: 655 (1954)

RIEDER, H.P.
Klin. Wschr. 44: 1o36 (1966)

RIVERS, T.M. and SCHWENTKER, F.
Looping-ill in man
J. exp. Med. 59: 669 (1934)

RIVERS, T.M. and SCOTT, T.F.
Meningitis in man caused by a filtrable virus
Science (N.Y.) 81: 439 (1935)

ROBBINS, F.C., ENDERS, J.F., WELLER, T.H. und FLORENTINO, G.L.
Studies in the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. V. The direct isolation and serologic identification of virus strains in tissue culture from patients with nonparalytic poliomyelitis
Amer. J. Hyg. 54: 286 (1951)

ROBERTS, J.A.
Histopathogenesis of mousepox. I. Respiratory infection
Brit. J. Exper. Path. 43: 451 - 461 (1962)

ROCHE
Zitat n. Müller W., Junker S., Kreisel T., Mertens H.G. Chronische basale und andere abakterielle Meningitiden
Z. Neurol. 2o1: 73 (1972)

ROGGENKAMP, K., LINNZENMEIER, G. und KUWERT, E.
Virusmeningitis im Kindesalter. Häufung seröser Meningitiden durch Echo-Viren der Typen 3o und 6 im Jahre 1967
Med. Klin. 65: 711 - 717 (197o)

SABIN, A.B.
Nature and rate of centripetal progression of certain neurotropic viruses along peripheral nerves
Am. J. Path. 13: 615 - 617 (1937)

SABIN, A.B., KRUMBIEGEL, E.R. and WIEGAND, R.
Echo type 9 virus disease: Virologically controlled clinical and epidemiologic observations during 1957 epidemie in Milwaukee with coxsackie and other Echoviruses
Amer. J. Dis. Child. 96: 197 (1958)

SCHEID, W.
Virusmeningitiden und -enzephalitiden
Dtsch. med. Wschr. 85: 837 - 841 (196o)

SCHEID, W.
Das Virus der lymphozytären Choriomeningitis und seine Bedeutung für die Neurologie
Fortschr. Neurol. Psychiat. 25: 73 (1957)

SCHEID, W., ACKERMANN, R. und FELGENHAUER, K.
Lymphozytäre Choriomeningitis unter dem Bild der Encephalitis lethargica
Dtsch. med. Wschr. 93: 94o - 943 (1968)

SCHEID, W. und GIBBELS, E.
Therapie in der Neurologie und Psychiatrie
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

SCHEID, W., JOCHHEIM, K.A. und STAMMLER, A.
Tödlicher Verlauf einer Infektion mit dem Virus der lymphozytären Choriomeningitis
Dtsch. Z. Nervenheilk. 174: 123 (1956)

SCHULTE, F.J.
Über die cerebralen Komplikationen bei Varizellen
Dtsch. med. Wschr. 88: 1836 - 1844 (1963)

SEELEMANN, K.
Zerebrale Komplikationen nach Pockenschutzimpfungen
Dtsch. med. Wschr. 85: 1o81 - 1o89 (196o)

SEITELBERGER, F. und ZISCHINSKY, H.
Rubeolen-Encephalitis
Münch. med. Wschr. 1o4: 1681 - 1685 (1962)

SHERMAN, F.E., MICHAELS, R.A. und KENNY, F.M.
Acute encephalopathie (encephalitis) complicating rubella
J. Amer. med. Ass. 192: 675 - 681 (1965)

SIMON, C. und WIEDEMANN, H.R.
Erkrankungen des ZNS bei Virusinfektionen und nach Schutzimpfungen
In: Handbuch der Kinderkrankheiten (Opitz, Schmid) Bd. VIII, 1. Teil Neurologie-Psychologie-Psychiatrie S. 39o - 4o3

SKÖLDENBERG, B.
On the role of viruses in acute infectious diseases of the central nervous system
Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplementum 3: (1972)

STARKE, G. und HLINAK, P.
Grundriß der allg. Virologie
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

STEIGMANN, A.J., KOKKO, U.P. and SILVERBERG, R.J.
Unusual properties of a virus isolated from the spinal cord of a child with fatal poliomyelitis
Amer. J. Dis. child. 86: 5o9 (1953)

THALHAMMER, O.
Die neuroallergische Theorie über die Genese der parainfektiösen Encephalitis
Neue öst. Z. Kinderheilk. 3: 57 - 62 (1958)

TRAUB, E.
A. filterable virus recovered from white mice
Science (N.Y.) 81: 298 (1935)

VERLINDE, J.D. and WILTERDINK, J.B.
Neuropathogenecity of non-polio enteroviruses with special reference to Echo-9-virus
Folia psychiat. neurol. 61: 67o (1958)

WALLGREN, A.
Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux centrale?
Acta Paediat.-Scand. 4: 158 (1925)

WALLGREN, A.
Einige Formen von gutartigen akuten Meningitiden bei Kindern
Acta paediat. (Uppsala) 4: 158 (1925)

WEISSE, K., KRÜCKE, W. und SIEGERT, R.
Klinisch anatomische und virologisch-bakteriolog. Befunde bei Encephalomyelitiden nach Pockenschutzimpfung
Z. Kinderheilk. 73: 23 - 62 (1953)

WIESMANN, E.
Medizinische Mikrobiologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

WINDORFER, A.
Dtsch. med. Wschr. 92: 1135 (1967)

WINDORFER, A.
Virusencephalitiden
Schweiz. med. Wschr. 98: 357 - 363 (1968)

WRIGHT, G.P.
Nerve trunks as pathway in infection.
Proc. Roy. Soc. Med. 46: 319 - 33o (1953)

Herrn Priv. Doz. Dr. med Vliegen möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Anregungen zu dieser Arbeit meinen Dank sagen.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1946 wurde ich als erstes Kind des Metzgermeisters Nikolaus Selzner und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Schneider in Bitburg geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule und wechselte dann auf das Neusprachliche Gymnasium meiner Heimatstadt Bitburg über. Am 4. März 1965 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1965 in Köln. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 21. März 1966, die ärztliche Vorprüfung am 12. Oktober 1967. Am 21. Dezember 1970 schloß ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung ab.

Bis zur Approbation als Arzt am 17. April 1972 war ich als Medizinalassistent auf der chirugischen Abteilung des Ev. Elisabeth Krankenhauses Trier und auf der inneren Abteilung des Clemens-August-Krankenhauses Bitburg tätig.

Von Oktober 1972 bis Dezember 1973 leistete ich als Truppenarzt meinen Wehrdienst ab.

Seit dem 1. Januar 1974 bin ich als Assistenzarzt in der inneren Abteilung des Clemens-August-Krankenhauses Bitburg beschäftigt.